

Mathematische Modelle zum Problem der extrachromosomalen Vererbung

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Mathematik
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Werner Hopfenmüller

Berlin 1976

Mathematische Modelle zum Problem
der 2-chromosomalen Vererbung

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Mathematische Modelle zum Problem der extrachromosomalen Vererbung

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Mathematik
der Freien Universität Berlin



vorgelegt von
Werner Hopfenmüller

Berlin 1976

1. Referent : Professor Dr. H. Pachale
2. Referent : Professor Dr. V. Kurowschka
3. Koreferent: Professor Dr. Dr. G. Fuchs

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Juni 1976



1	Das Problem der extrachromosomalen Vererbung (E.V.) und offene Fragen der E.V.	1
2	Modellmäßige Analogie zu den offenen Fragen der extrachromosomalen Vererbung	
2.1	Die Furchungsperiode	6
2.2	Die Vermehrungsphase	6
2.3	Zellwachstum ohne Teilung	8
2.4	Das TURN-OVER	9
3	Mathematische Ansätze für die in 2 beschriebenen Modelle	
3.1	Die Furchungsperiode	11
3.2	Die Vermehrungsphase	12
3.3	Die Wachstumsperiode	15
3.4	Das TURN-OVER	16
4	Datenflußpläne und FORTRAN-Programme	18
5	Mathematische Auswertung und Beweise	
5.1	Die Furchungsperiode	35
5.2	Die Vermehrungsphase	38
5.3	Die Wachstumsperiode	47
5.4	Das TURN-OVER	51
6	Zusammenfassung	53
	Literaturverzeichnis	54
	Anhang	57

1 Problem

1.1 Extrachromosomale Vererbung, Mitochondrien und Mitochondrien-DNA

Der exakte Nachweis mitochondrialer DNA sowie der Fähigkeit von Mitochondrien, diese mitochondriale DNA unabhängig von der Zellteilung zu replizieren, hat die "extrachromosomale Vererbung" (E.V.) auf eine wissenschaftlich sichere Stufe gestellt, und Theorien über die mögliche Bedeutung einer solchen E.V. können ernsthafter diskutiert werden. Für Pflanzen ist eine solche E.V. gut belegt (RÖBBELEN, 1966), bei Säugetieren liegt sie noch im Bereich der Spekulation.

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, erste mathematische Grundlagen vorzulegen über die Bedeutung, die eine E.V. bei pathologischen Zuständen im Säugetierorganismus besitzen könnte. Die benutzten Modelle basieren ganz auf der Vorstellung, daß Mitochondrien die Träger dieser E.V. darstellen.

Im Rahmen dieser Arbeit wird zunächst der Frage nachgegangen, ob eine Anreicherung pathologischer Merkmale auf dem Wege einer E.V. auch über mehrere Generationen hinaus erfolgen kann.

Im Gegensatz zur chromosomalen Vererbung müßte eine solche Weitergabe extrachromosomal vererbbarer Merkmale "randomly" erfolgen und nach den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit berechenbar sein. Das Interessante einer solchen Überlegung würde darin bestehen, daß sich ein pathologischer Zustand rein durch statistische Verteilung "anreichern" könnte. Natürlich denkt man hierbei vor allem an Vorgänge der Carcinogenese.

1.2 Mitochondrien als eigentliche Zellstrukturen der extrachromosomalen Vererbung in einer Säugetierzelle

Mitochondrien sind die wesentlichsten der den Stoffwechsel kontrollierenden Zellorganellen, an deren Innenmembran die Enzyme der Atmungskette lokalisiert sind. Die Mitochondrien stellen die "Kraftwerke" der Zelle dar und sorgen für die Aufrechterhaltung des lebensnotwendigen Energiepotentials. Dieses Potential treibt alle energiebedürftigen mitochondrialen sowie extramitochondrialen Leistungen und

bildet so die wichtige Führungsgröße bei der Steuerung der Zellfunktion.

Die Bedeutung der mitochondrialen DNA für die Zelle ist bis heute noch unklar. Gesichert ist allerdings, daß feine Regulationsmechanismen bestehen müssen zwischen der Genexpression vom Zellkern und den Vorgängen, die vom mitochondrialen Genom gesteuert werden. Darum ist es auch denkbar, daß eine Veränderung der mitochondrialen DNA zu wesentlichen Störungen des Zellstoffwechsels und genereller Regulationsvorgänge führen kann.

Eine Zusammenstellung der heute bekannten Bedeutung der mitochondrialen DNA für Vorgänge der Embryonal-Entwicklung und Regulationen findet sich bei NEUBERT et al. (1975).

Es soll noch erwähnt werden, daß nach unseren heutigen Vorstellungen ein Mitochondrion mehr als eine Kopie der mitochondrialen DNA enthält (wahrscheinlich 3-10). Für die Diskussion in dieser Arbeit wurde das Mitochondrion als Bezugsgröße gewählt. Es ist damit nicht definiert, was ein "pathologisches" Mitochondrion bedeutet. Für die Überlegungen dieser Arbeit ist dies jedoch von untergeordneter Bedeutung.

Hinweise auf die genetische Bedeutung der Mitochondrien ergaben sich aus zytologischen und genetischen Experimenten. So konnte gezeigt werden, daß der Erbgang von Atmungsdefekten in Hefezellen und bei Neurospora nicht den MENDEL'schen Gesetzen folgt. Sogenannte "petite"-Mutanten von Hefezellen wurden als Ergebnis eines Verlustes genetisch aktiver Mitochondrien bzw. mitochondrialer Erbanlagen gedeutet. Sie äußern sich in Strukturveränderungen der Mitochondrien und in Atmungsdefekten.

Bei Säugetieren ist eine extrachromosomale Vererbung bisher kaum erforscht und wir kennen z.Zt. auch keine Krankheiten, die sicher auf eine E.V. zurückgeführt werden können. Es gibt aber einige interessante Spekulationen.

WARBURGs Krebstheorie sieht in der Schädigung der Zellatmung die eigentliche Voraussetzung der Tumorentstehung (O. WARBURG: "Molekulare Biologie des malignen Wachstums"). Die neueren Erkenntnisse, daß es sich bei der Tumorentstehung um eine "somatische Mutation" handelt, lassen auch die Erklärung zu, daß Mitochondrien

bei der Carcinogenese eine entscheidende Rolle spielen. Dies würde bedeuten, daß die Mitochondrien zu den eigentlichen Trägern der extrachromosomalen Vererbung werden. Dabei gilt als Gradmesser der Zellschädigung das Verhältnis pathologischer Mitochondrien zu den gesunden. Pathologisch ist hier im Sinne von atemungsgeschädigt zu verstehen, gesund im Sinne von nicht atemungsgeschädigt.

In der vorliegenden Arbeit werden nun mathematische Modelle für die Vererbung "pathologischer" Mitochondrien aufgestellt und näher untersucht. Unter anderem interessierte die Frage, ob innerhalb der Keimbahn die Ausgangssituation für einen pathologischen Vorgang über mehrere Generationen verändert werden kann, und ob mathematisch eine solche Wahrscheinlichkeit berechnet werden kann. Es ist in diesem Zusammenhang bemerkenswert, daß es beim Menschen "Krebs-Familien" gibt, bei denen Tumoren gehäuft vorkommen, und auch von Tierexperimenten ist die spezielle Empfindlichkeit bestimmter Stämme gegenüber Carcinogenen bekannt.

Zu diesem Zweck werden die vier Stadien der Eizelle auf ihrer Keimbahn untersucht, d.h. es wird der Zyklus der Zygote (befruchtete Eizelle mit diploidem Chromosomensatz) über die Zellfurchung, Zellvermehrung, Zellwachstum und einem noch näher zu erläuternden TURN-OVER-Prozeß bis wiederum zur befruchteten Eizelle untersucht. In Abb.1 wird die Keimbahn mit Schrägstrichen hervorgehoben, wobei die Keimzellen (Eizellen) von den somatischen Zellen leicht unterscheidbar werden.

Bereits an dieser Stelle möchte ich auf eine Weiterführung des Vererbungsmodells mit Hilfe der Mitochondrientheorie auf die somatischen Zellen hinweisen. Dabei ist der Zeitpunkt der Abtrennung einer bestimmten Zelle als Urkeimzelle von den somatischen Zellen bei verschiedenen Lebewesen nicht einheitlich. Bei manchen Tierarten geschieht dies bereits in einem wenigzelligen Stadium, bei anderen trennen sich Urkeimzellen erst später ab.

Die Anzahl der Mitochondrien ist in den einzelnen Zelltypen selbst eines Organismus' sehr unterschiedlich. In Lymphocyten sind nur wenige dieser Organellen vorhanden. Dagegen enthält eine Leberzelle

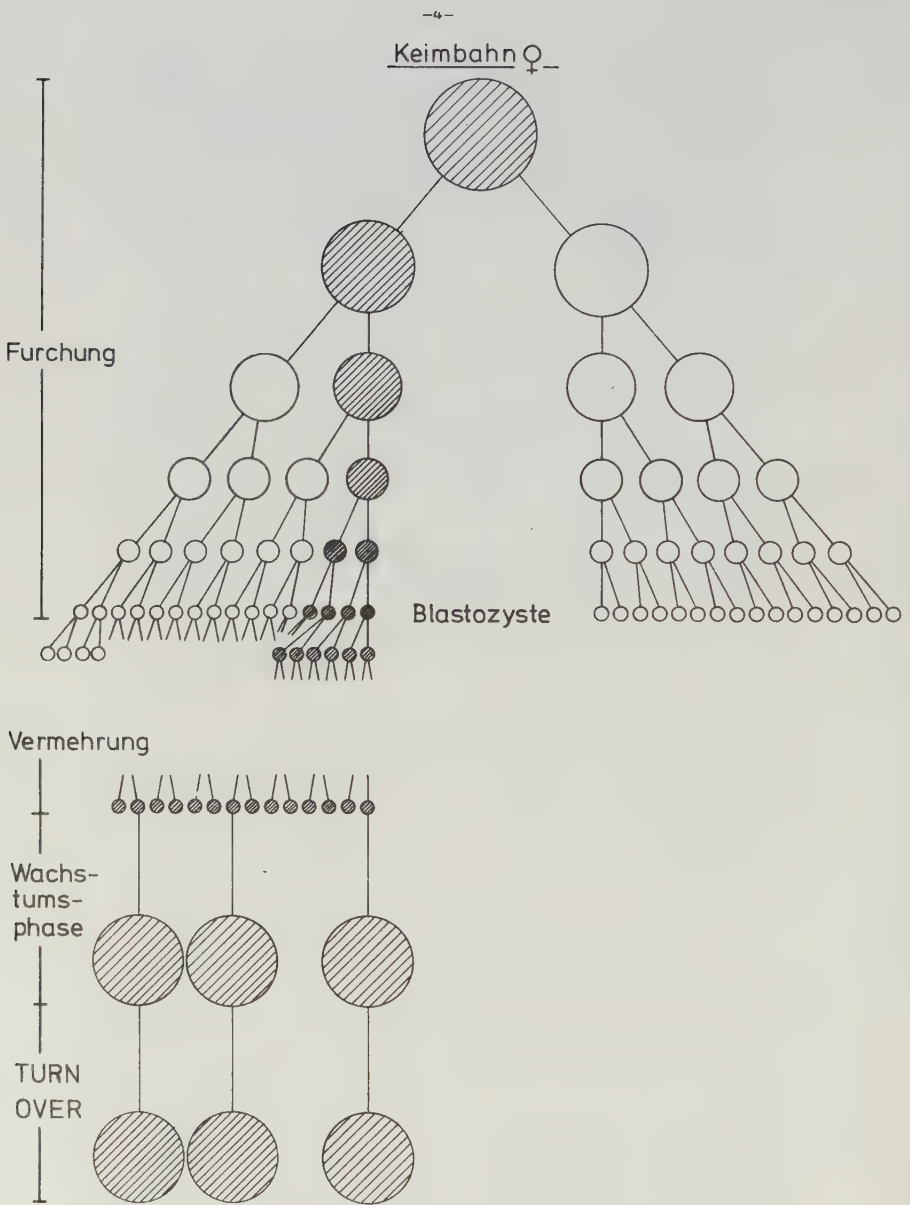


Abb. 1

etwa 1000 Mitochondrien. Die Bestimmung der wirklichen Zahl je Zelle ist schwierig. Die meisten Zählmethoden - wie auch die Umrechnung der am Schnitt beobachteten Mitochondrien auf das Zellvolumen - beinhalten Fehlerquellen, so daß immer Annäherungswerte festgestellt werden. Die Zahl der Mitochondrien einer Eizelle wird auf ca. 30000 geschätzt. Eine solche Eizelle ist aber auch viel größer als alle anderen Körperzellen. Während sich die Chromosomen im Zellkern bei den vier Stadien der Zygote Regelmäßigkeiten unterwerfen (MENDEL'sche Vererbungsgesetze), so muß bei der Verteilung pathologischer und gesunder Mitochondrien auf die Tochterzellen auf jegliche errechenbare Regelmäßigkeit verzichtet werden. Mit Hilfe der Wahrscheinlichkeitsrechnung kann man nun versuchen, zu einem mathematischen Modell für die extrachromosomale Vererbung mittels der Mitochondrien zu gelangen. Man untersucht dazu die Verteilung pathologischer und gesunder Mitochondrien in den verschiedenen Zellstadien und Zellteilungsgenerationen.

2 Modellmäßige Analogie zu den offenen Fragen der extra- chromosomalen Vererbung

2.1 Die Furchungsperiode

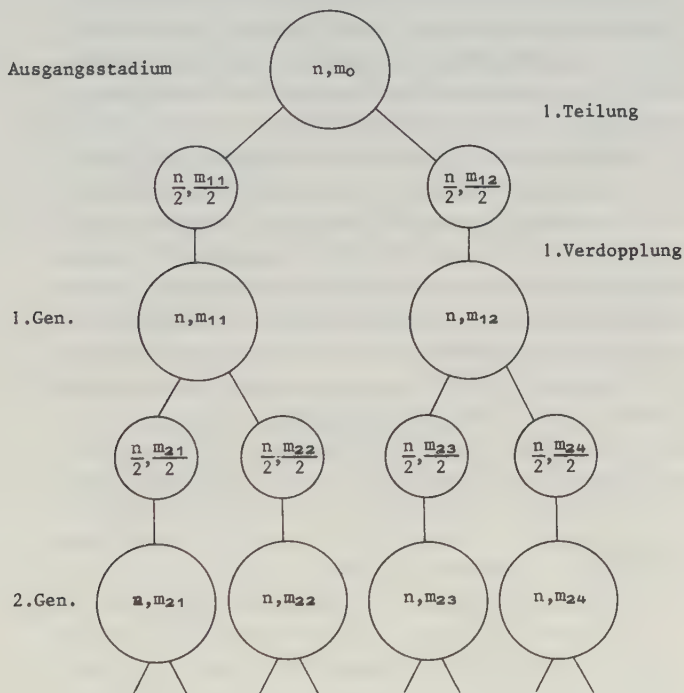
Als Furchungsperiode (Periode der Zellteilung ohne wesentliches Wachstum) der Zygote wird die erste embryonale Entwicklungsphase bis zur Blastocyste verstanden. Während dieser Phase finden 6 bis 8 Zellteilungen statt; deshalb wird der Zeitraum zwischen der 6. und der 8. Furchungsgeneration als "Natürliches-Furchungs-Intervall" bezeichnet ($NFI = [6,8]$; fiktives Compartment). In wenigen Fällen stoppt die Eizellfurchung bereits vor dem NFI. Solche Ausnahmen müßten zwar in mathematischen Ansätzen als Sonderfälle behandelt werden, doch es ändert sich nichts an dem Verhältnis pathologischer Mitochondrien zu den gesunden: $v = \frac{A}{n} = \text{konst.}$

Es soll davon ausgegangen werden, daß eine menschliche Eizelle etwa 30 000 Mitochondrien enthält. Diese Zellorganellen werden bei den mitotischen Teilungen der Präimplantations-Periode mit gleichen Anteilen auf die Tochterzellen verteilt, so daß sich die Zahl der Mitochondrien in einer Blastocyste auf etwa 300 reduziert hat (Abb.1).

2.2 Die Vermehrungsphase

Die beim Säugetier nach der Implantation einsetzende Vermehrungsphase kann für unsere Überlegungen als zweite charakteristische Phase in der Embryonal-Entwicklung aufgefaßt werden. In dieser Periode - die bis zum Stadium der Reife anhält - teilen sich die Zellen ebenfalls durch Mitose. Der Unterschied zum Präimplantations-Stadium besteht jedoch darin, daß korreliert mit einer Mitose ein Anwachsen der Tochterzellen bis zu der ursprünglichen Größe der Mutterzelle stattfindet. Die Zellen der aufeinander folgenden Generationen werden also nicht kleiner - wie in der Präimplantations-Phase - sondern sie erlangen bis zur nächsten Teilung jeweils die gleiche Größe. Mit diesem Wachstum ist prinzipiell auch verbunden, daß die Zahl der Zellorganellen - z.B. der Mitochondrien - pro Zelltyp konstant gehalten wird.

Deshalb bezeichne ich den Zeitraum zwischen der 17. und 21. Generation als "Natürliches-Mitose-Intervall" (NMI = $[17, 21]$; fiktives Compartment). Die nach abgeschlossener Vermehrungsphase entstandenen Eizellen liegen in der Rindenschicht des Eierstockes. Die Anzahl der Mitochondrien pro Eizelle dürfte in der Vermehrungsphase konstant bei 300 geblieben sein.



n : Anzahl aller Mitochondrien

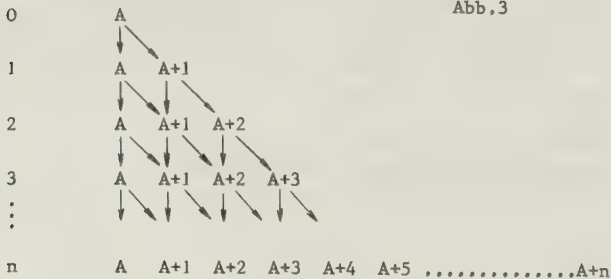
m : Anzahl der pathologischen Mitochondrien

Abb. 2

2.3 Zellwachstum ohne Teilung

Von den etwa 500 000 Oozyten, die bereits bei der Geburt eines Mädchens angelegt sind, reifen etwa 400 bis 500 zu befruchtbaren Eiern heran (13 Perioden pro Jahr; 30 bis 40 fruchtbare Jahre). Die Oozyten machen diese Wachstumsperiode während der ersten Reifeteilung (im "Diktyotän") durch. Dieses Stadium kann zwischen 15 (Oozyt, der kurz nach der Menarche heranreift) und 50 Jahre (Oozyt, der kurz vor der Menopause heranreift) dauern. Dabei wächst eine Zelle mit ursprünglich 300 Mitochondrien auf eine Zelle mit ca. 30 000 Mitochondrien heran. Dies ist möglich, da Mitochondrien nach neueren Erkenntnissen (s. NEUBERT et al. 1975) die Fähigkeit besitzen, sich innerhalb einer Zelle unabhängig vom Zellkern zu teilen und ihre DNA zu verdoppeln. In einer ruhenden Zelle zeigen Mitochondrien also einen "Umsatz". Ein Mitochondrion kann immer nur aus einem Mitochondrion entstehen. Man stützt sich dabei auf Vermehrungsgewohnheiten von Zellen bei Teilungsprozessen. Die Abbildung 3 verdeutlicht den Vorgang des Mitochondrienzuwachses während der Zellwachstumsphase. A bedeutet hier die Anzahl pathologischer Mitochondrien im Anfangsstadium, also nach der Vermehrungsphase, vor Beginn des Zellwachstums.

Anzahl der
Teilungen



2.4 Da heutige Erkenntnisse dafür sprechen, daß Mitochondrien in ruhenden - sich nicht teilenden - Zellen einen "Umsatz" zeigen, muß man davon ausgehen, daß ein solcher Umsatz auch in den Eizellen stattfindet. Die Anzahl der Mitochondrien wird in dieser Phase konstant gehalten. Als ein Umsetzungsprozeß (TURN-OVER) wird deshalb die letzte Periode der Eizelle bezeichnet; und zwar ist die Eizelle wahrscheinlich während der ganzen Zeit von der Urkeimzelle bis zum Eisprung diesem TURN-OVER unterworfen. Unklar ist z.Zt. noch, wann genau die Vergrößerung des Cytoplasmas und die Vermehrung der Mitochondrienzahl erfolgt. Man könnte 3 Modelle für den Umsatz aufstellen. Im Schema a) würde der Umsatz bevorzugt im 30 000 - Mitochondrien-Stadium erfolgen, im Schema b) überwiegend im 300 - Mitochondrien-Stadium und im Schema c) mehr oder weniger kontinuierlich während der ganzen Entwicklung. Unter der Voraussetzung, daß "pathologische" Mitochondrien nur aus pathologischen, gesunde nur aus gesunden entstehen, wird in dieser Arbeit ein Modell für das TURN-OVER entwickelt, das auf die Verschiebung des Verhältnisses

$$V = \frac{A}{n} \text{ eingeht und zwar für das Schema c).}$$

Die darauffolgenden Rechnungen wurden unter der Voraussetzung des Schemas a) durchgeführt, was einer chronologischen Reihenfolge der vier Zellphasen entspricht. Abbildung 4 zeigt den Vorgang des TURN-OVER. A ist die Anzahl der pathologischen Mitochondrien nach Abschluß der Wachstumsperiode. Dabei ist zu berücksichtigen, daß unter einer Mitochondrien-Reduplikation die Dualität von Mitochondrionteilung und Verschwinden eines Mitochondrions verstanden wird (Vorgang in der Literatur oft bezeichnet mit rate a und rate b).

3 Mathematische Ansätze für die in 2 beschriebenen Modelle

3.1 Die Furchungsperiode

Es sei

i: Anzahl der bereits durchlaufenen Zellfurchungsgenerationen

$$1 \leq i \leq NFI$$

A_F : Anzahl der pathologischen Mitochondrien in der Ausgangsgeneration

m: Anzahl pathologischer Mitochondrien pro Eizelle

$$0 \leq m \leq A_F$$

n: Gesamtanzahl der Mitochondrien in der Eizelle

Die Wahrscheinlichkeit $p_i(m)$, in der i-ten Generation m pathologische Mitochondrien in einer der 2^i Zellen zu haben, beträgt

$$3.1.1 \quad p_i(m) = \binom{A_F}{m} \left(1 - \frac{1}{2^i}\right)^{A_F - m} \left(\frac{1}{2^i}\right)^m$$

Der Verteilungsvorgang der pathologischen Mitochondrien auf die Furchungszellen ist dabei von n unabhängig. Deshalb kann man für das Verhalten der pathologischen Mitochondrien während der Furchungsperiode die einfache Binomialverteilung benutzen. Dabei gilt die folgende Anfangsbedingung:

$$3.1.2 \quad p_0(m) = \begin{cases} 0 & \text{für } m \neq A_F \\ 1 & \text{für } m = A_F \end{cases}$$

Weiterhin gilt für das NFI folgende Ungleichung

$$3.1.3 \quad m_{NFI}^{\min} \leq m_{NFI} \leq m_{NFI}^{\max}$$

mit $m_{NFI}^{\min} = \max \left(0, A_F - \sum_{i=1}^{NFI} \frac{n}{2^i} \right)$

und $m_{NFI}^{\max} = \min \left(A_F, \frac{n}{2^{NFI}} \right)$

3.2 Die Vermehrungsphase

Man könnte bei der Vermehrungsphase zunächst auf die Idee kommen, eine Umkehrung des HARDY-WEINBERG-Gesetzes für die Verteilung der pathologischen Mitochondrien auf die Tochterzellen der nächsten Generation in Betracht zu ziehen. Die Voraussetzungen sind erfüllt, denn es liegen in der Ausgangsgeneration die Wahrscheinlichkeiten für $m=0$ und $m=A_M$ fest. Außerdem trifft eine regelmäßige Teilung für die Gesamtzahl der Mitochondrien zu. Dies würde dann bedeuten - das sagt das HARDY-WEINBERG-Gesetz aus - daß bei einer Panmixie schon nach einer Generation ein Gleichgewichtszustand erreicht wird, bei dem die einzelnen Genotypen - das wären in diesem Fall die unterschiedlich pathologisch anteiligen Tochterzellen - mit errechenbaren Wahrscheinlichkeiten auftreten. Doch wird bei HARDY-WEINBERG eine wichtige Einschränkung gemacht: Kein Genotyp darf vor dem anderen einen Selektionsvorteil haben. Diese Einschränkung ist für die Verteilung pathologischer Mitochondrien nicht gegeben, weil ihre regelmäßige Aufteilung nicht gewährleistet werden kann.

Es wird bei dem für die Vermehrungsphase zuständigen Modell eine modifizierte hypergeometrische Verteilung benutzt mit den Grundgesamtheiten 2β und $2n-2\beta$ sowie dem Stichprobenumfang n .

Daraus folgt für die Wahrscheinlichkeit für m pathologische Mitochondrien in einer Grundgesamtheit 2β :

$$p(m|2\beta) = \frac{\binom{2\beta}{m} \binom{2n-2\beta}{n-m}}{\binom{2n}{n}}$$

Daraus erhält man folgenden Ansatz für die erste Generation der Vermehrungsphase:

$$3.2.1 \quad p_1(m|n) = p_0(\beta|n) \frac{\binom{2\beta}{m} \binom{2n-2\beta}{n-m}}{\binom{2n}{n}}$$

mit folgender Anfangsbedingung

$$3.2.2 \quad p_0(\beta|n) = \begin{cases} 0 & \text{für } \beta \neq A_M \\ 1 & \text{für } \beta = A_M \end{cases}$$

A_M : Anzahl der pathologischen Mitochondrien in der Ausgangsgeneration der Vermehrungsphase.

Für die erste Generation gilt die folgende Ungleichung:

$$m_1^{\min} \leq m_1 \leq m_1^{\max}$$

$$\text{mit } m_1^{\min} = \max(0, 2A_M - n)$$

$$\text{und } m_1^{\max} = \min(n, 2A_M)$$

Aus diesen Grundannahmen für die erste Generation kann man für die i -te Generation auf folgende Rekursionsformel schließen:

$$3.2.3 \quad p_i(m|n) = \sum_{\beta=0}^n p_{i-1}(\beta|n) \frac{\binom{2\beta}{m} \binom{2n-2\beta}{n-m}}{\binom{2n}{n}}$$

$$= \sum_{\beta=f(m)}^{g(m,n)} p_{i-1}(\beta|n) \frac{\binom{2\beta}{m} \binom{2n-2\beta}{n-m}}{\binom{2n}{n}}$$

$$\text{wobei } f(m) = \left\lceil \frac{m+1}{2} \right\rceil; \quad g(m,n) = \min \left(n, \frac{n}{2} + \left\lfloor \frac{m}{2} \right\rfloor \right)$$

$p_i(m|n)$ ist die Wahrscheinlichkeit, während der Vermehrungsphase in der i -ten Generation, m pathologische Mitochondrien zu erhalten. Dabei gilt die folgende Ungleichung:

$$3.2.4 \quad m_i^{\min} \leq m_i \leq m_i^{\max}$$

$$\text{mit } m_i^{\min} = \max(0, 2^i \cdot A_M - n)$$

$$\text{und } m_i^{\max} = \min(n, 2^i A_M)$$

Für 3.2.3 muß noch gezeigt werden, daß das zweite Gleichheitszeichen gilt.

Beweis:

a) Es gilt $p_i(\beta|n) = 0$ für $\beta < \lceil \frac{m+1}{2} \rceil$

Begründung: aus weniger als $\frac{m}{2}$ pathologischen Mitochondrien können bei Verdopplung nicht m pathologische Mitochondrien entstehen.

b) Ist $g(m,n) = \min(n, \frac{n}{2} + \lceil \frac{m}{2} \rceil) = n$, so folgt die Behauptung unmittelbar.

c) Ist $g(m,n) = \frac{n}{2} + \lceil \frac{m}{2} \rceil$, so gilt $p_i(\beta|n) = 0$ für $\beta > \frac{n}{2} + \lceil \frac{m}{2} \rceil$

Begründung: aus $\frac{n}{2} + \lceil \frac{m}{2} \rceil + 1$ oder mehr pathologischen Mitochondrien werden bei Verdopplung $n+m+1$ oder mehr entstehen. Bei Aufspaltung in die beiden Tochterzellen wird eine mit mindestens $m+1$ pathologischen Mitochondrien gebildet, jedoch keine mit m .

Somit ist auch die Vollständigkeitsbedingung erfüllt:

$$\sum_{\beta=f(m)}^{g(m,n)} p_i(\beta|n) = 1 \quad i \in \mathbb{N}$$

3.3 Die Wachstumsperiode

Das Zellwachstum geschieht durch Mitochondrienteilungen. Man geht davon aus, daß pathologische Mitochondrien nur durch Teilung pathologischer, gesunde Mitochondrien nur durch Teilung gesunder entstehen können. Mit k wird hier die Anzahl bereits geschehener Mitochondrienteilungen verstanden (Teilungsgeneration). A_W bezeichnet die Anzahl der pathologischen Mitochondrien vor Beginn der Wachstumsperiode. Das Zellwachstum folgt einer modifizierten Binomialverteilung. Für die erste Mitochondrienteilungsgeneration gilt der einfache Binomialansatz:

$$3.3.1 \quad p_1(m|n+1) = \left(1 - \frac{A_W}{n}\right)^{1-|A_W-m|} \left(\frac{A_W}{n}\right)^{|A_W-m|}$$

m kann dabei die Werte $m=A_W$ und $m=A_W+1$ annehmen.

Es ergibt sich somit für die k -te Mitochondrienteilung:

$$3.3.2 \quad p_k(m|n+k) = \sum_{\alpha=m-1}^m p_{k-1}(\alpha|n+k-1) \left(1 - \frac{\alpha}{n+k-1}\right)^{1-|\alpha-m|} \cdot \left(\frac{\alpha}{n+k-1}\right)^{|\alpha-m|}$$

wobei für m in der k -ten Mitochondrienteilungsgeneration gilt:

$$A_W \leq m \leq \min(A_W + k, n + k)$$

Die Anfangsbedingung lautet

$$3.3.3 \quad p_0(m|n) = \begin{cases} 0 & \text{für } m \neq A_W \\ 1 & \text{für } m = A_W \end{cases}$$

3.4 Das TURN-OVER

Das TURN-OVER teilt sich in zwei Abschnitte:

a) das Zellwachstum, d.h. Mitochondrienteilung (vgl.: 3.3.2)
in der k-ten Generation (rate a) :

$$3.4.1 \quad p_k(m|n+k) = \sum_{\alpha=m-1}^m p_{k-1}(\alpha|n+k-1) \left(1 - \frac{\alpha}{n+k-1}\right)^{1-|\alpha-m|} \cdot \left(\frac{\alpha}{n+k-1}\right)^{|\alpha-m|}$$

b) das Verschwinden eines Mitochondrions in der k-ten Generation
(rate b) :

$$3.4.2 \quad p_k(m|n) = \sum_{\beta=m}^{m+1} p_{k-1}(\beta|n+1) \left(1 - \frac{\beta}{n+1}\right)^{1-|\beta-m|} \left(\frac{\beta}{n+1}\right)^{|\beta-m|}$$

Für die k-te Generation des TURN-OVER ergibt sich somit:

$$3.4.3 \quad p_k(m|n) = \sum_{\beta=m}^{m+1} \left(1 - \frac{\beta}{n+1}\right)^{1-|\beta-m|} \left(\frac{\beta}{n+1}\right)^{|\beta-m|} \cdot \sum_{\alpha=\max(\beta-1, 0)}^{\beta} p_{k-1}(\alpha|n) \left(1 - \frac{\alpha}{n}\right)^{1-|\alpha-\beta|} \left(\frac{\alpha}{n}\right)^{|\alpha-\beta|}$$

oder

$$3.4.4 \quad p_k(m|n) = \left(1 - \frac{m}{n+1}\right) (p_{k-1}(m-1|n) \frac{m-1}{n} + p_{k-1}(m|n) \left(1 - \frac{m}{n}\right)) + \frac{m+1}{n+1} (p_{k-1}(m|n) \frac{m}{n} + p_{k-1}(m+1|n) \left(1 - \frac{m+1}{n}\right))$$

Für m der k -ten Generation des TURN-OVER gilt:

$$3.4.5 \quad m_k^{\min} \leq m_k \leq m_k^{\max}$$

$$\text{mit } m_k^{\min} = \max (0, A_T - k)$$

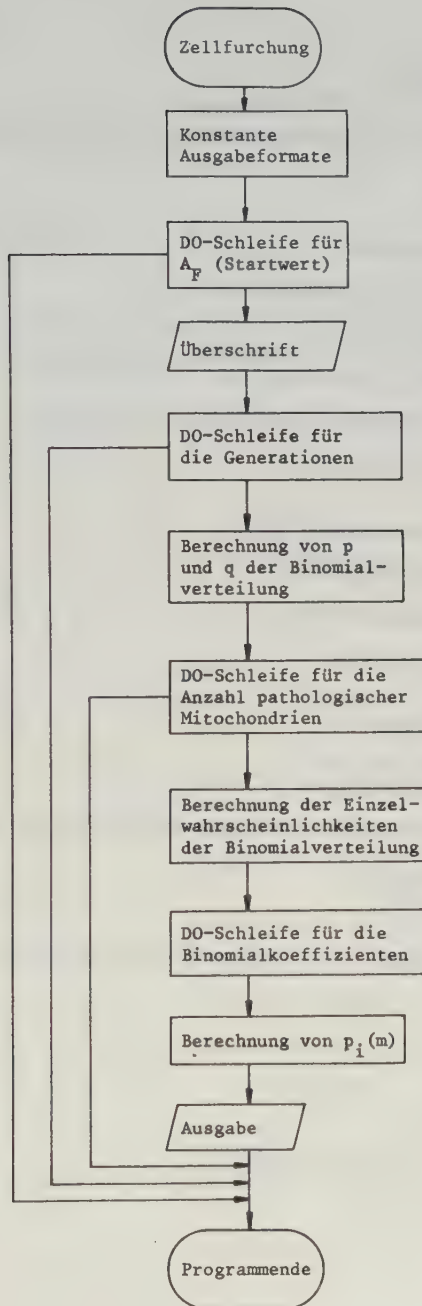
$$\text{und } m_k^{\max} = \min (A_T + k, n + k)$$

A_T ist die Anzahl pathologischer Mitochondrien bei Beginn des TURN-OVER.

Die Anfangsbedingung lautet

$$3.4.5 \quad p_0(m|n) = \begin{cases} 0 & \text{für } m \neq A_T \\ 1 & \text{für } m = A_T \end{cases}$$

4 Datenflußpläne und FORTRAN-Programme

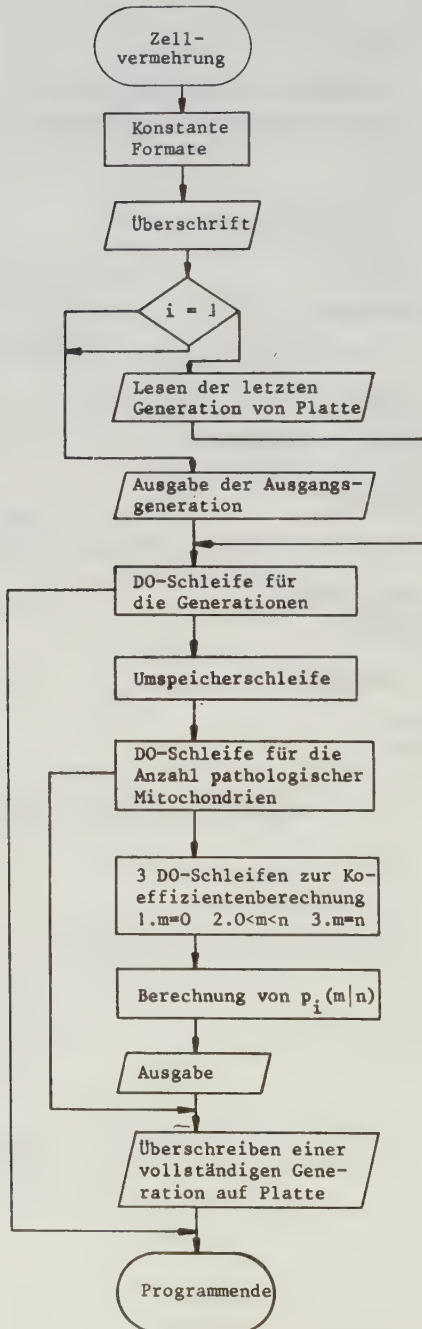


```

        PROGRAM ZEL1
        DATA IN/97/,LOUT/99/
C
C      L:MAXIMALE GENERATIONSANZAHL, FUEA:BINOMIALKOEFFIZIENT
C
        L=10
        FUEA=1.
C
C      AUSGABEFORMATE
C
        10 FORMAT(7X,I6,7X,E13.6,9X,F10.7)
        20 FORMAT(1H,7X,'-----',/)
        30 FORMAT(1H1,7X,'A= ',I3,2X,'BEI',I3,2X,'GENERATIONEN'//)
        40 FORMAT(10X,I3,'.GENERATION')
        50 FORMAT(7X,'ANZAHL DER FURCHUNGSZELLEN:',I6,/)
C
C      IA=A(STARTWERT PATHOLOGISCHER MITOCHONDRIEN)
C
        9 DO 4709 IA=1,100
            IA1=IA+1
C
C      ALLGEMEINE UEBERSCHRIFT
C
        WRITE(LOUT,30) IA,L
C
C      IG:GENERATIONSZAEHLER
C
        11 DO 4711 IG=1,L
            KZ=2**IG
C
C      UEBERSCHRIFT
C
        WRITE(LOUT,40) IG
        WRITE(LOUT,50) KZ
C
C      BERECHNUNG VON P UND Q DER BINOMIALVERTEILUNG
C
        FKZ=FLOAT(KZ)
        P=1./FKZ
        Q=1.-P
C
C      IJ: ZAEHLER FUER ERRECHNETE PATHOLOGISCHE MITOCHONDRIEN
C
        22 DO 4712 IJ=1,IA1
C
C      VERZWEIGUNG WEGEN P HOCH 0
C
        IF(IJ-1)707,707,709
        707 B=Q**IA
            GO TO 99
        709 IF(IJ-IA1)505,808,808
        505 B=(Q**(IA-IJ+1))*(P**(IJ-1))
            GO TO 13
        808 B=P**(IJ-1)

```

```
GO TO 99
C
C   BERECHNUNG DES BINOMIALKOEFFIZIENTEN
C
13 M=IJ-1
   ML=M
   NN=IA
44 DO 4714 IM=1,M
   F=FLOAT(NN)/FLOAT(ML)
   FUEA=FUEA*F
   ML=ML-1
   NN=NN-1
4714 CONTINUE
C
C   BERECHNUNG VON P(M)
C
   B=B*FUEA
99 LJ=IJ-1
C   AUSGABE DES ERGEBNISSES
   WRITE(LOUT,10)LJ,B,B
   FUEA=1.
4712 CONTINUE
C
C   AUSGABE VON ---- NACH BEENDIGUNG EINER GENERATION
C
   WRITE(LOUT,20)
4711 CONTINUE
4709 CONTINUE
C
C   PROGRAMMENDE
C
STOP
END
```



```

PROGRAM VERB
DATA IN/97/,LOUT/99/
DIMENSION V(1010),W(1010)

C
C   AN=N, A: STARTWERT, L: MAXIMALE GENERATIONSANZAHL
C   J: UEBERLAUFZAEHLER, S=P(M/N), HYP: KOEFFIZIENT DER
C   MODIFIZIERTEN HYPERGEOMETRISCHEN VERTEILUNG
C
  AN=300
  A=10.
  KY=12
  L=20
  J=0
  K=AN
  IK=AN/2
  IA=A
  KK=K+1
  S=0.
  HYP=1.

C
C   UEBER- UND UNTERLAUFANZEIGE
C
  CALL OVERFL(J)

C
C   EIN- UND AUSGABEFORMATE
C
  10 FORMAT(7X,I4,7X,E13.6,9X,F10.7)
  20 FORMAT(1H ,7X,'---',/,)
  30 FORMAT(7X,'N=',F6.0,3X,'A=',F4.0,2X,'BEI',I3,2X,'GENERATIONEN'//)
  40 FORMAT(10X,I3,' ',GENERATION'/)
  50 FORMAT(7X,F6.3,3X,I3/)
  60 FORMAT(E13.6)
  70 FORMAT(I3)

C
C   ALLGEMEINE UEBERSCHRIFT
C
  WRITE(LOUT,30)AN,A,L

C
C   ABFRAGE, OB NEUER START ODER WEITERRECHNUNG MIT WERTEN
C   AUF DER PLATTE
C
  IF(KY-1)55,55,8888

C
C   LESEN DER WERTE VON DER PLATTE
C
  8888 READ(4,70)IG
      IF(KY-IG-1)9999,444,9999
  444 READ(4,60) (V(IY),IY=1,KK)
      GO TO 11

C
C   EIN- UND AUSGABE DER 0-TEN GENERATION
C
  55 DO 4715 IP=1,KK
      IF(IP-1-IA)3,4,3

```

```

3 V(IP)=Ø.
GO TO 31
4 V(IP)=1.
31 IL=IP-1
WRITE(LOUT,1Ø) IL,V(IP),V(IP)
4715 CONTINUE
C
C   AUSGABE VON --- NACH BEENDIGUNG EINER GENERATION
C
C   WRITE(LOUT,2Ø)
C
C   BERECHNUNGEN DER WAHRSCHEINLICHKEITEN FÜR L GENERATIONEN
C
11 DO 4711 IG=KY,L
C
C   UEBERSCHRIFT
C
C   WRITE(LOUT,4Ø) IG
C
C   UMSPEICHERSCHLEIFE
C
66 DO 4716 II=1,KK
W(II)=V(II)
4716 CONTINUE
C
C   IJ: ZAEHLER FÜR ERRECHNETE PATHOLOGISCHE MITOCHONDRIEN
C   BERECHNUNG DER SUMMATIONSGRENZEN
C
22 DO 4712 IJ=1,KK
KU=(IJ+2)/2
KRU=(IJ+1)/2
KRO=IK+KRU
KO=MINO(KRO, KK)
C
C   BERECHNUNG DER KOEFFIZIENTEN
C
33 DO 4713 I=KU,KO
IF(W(I))23,23,38
38 XBM=I+I-2
X2N=K+K
X2B=X2N-XBM
ML=IJ-1
NMM=K-(IJ-1)
KN=K
IF(IJ-1)7Ø7,7Ø7,7Ø9
C
C   VERZWEIGUNGSSCHLEIFE FÜR IJ=1
C
7Ø7 DO 4714 IM=1,K
F=X2B/X2N
HYP=HWPxF
X2B=X2B-1
4714 CONTINUE

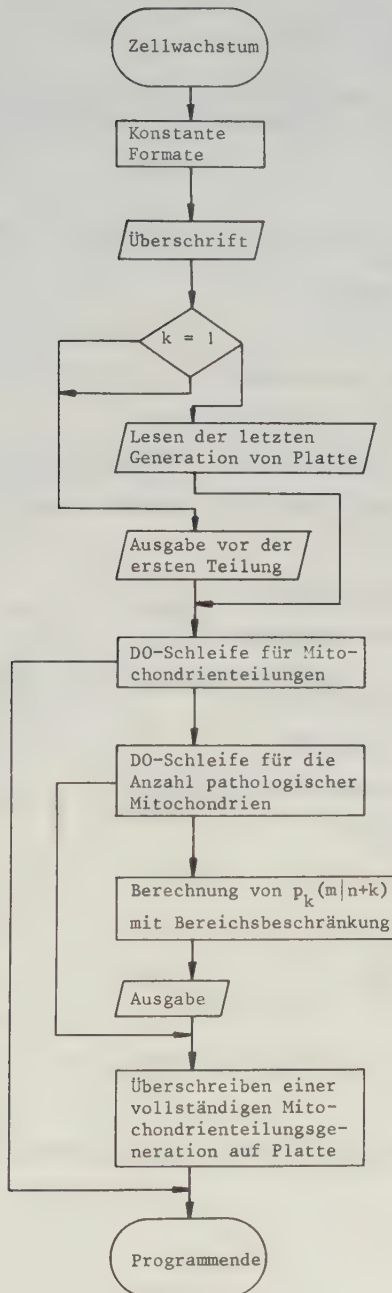
```

```

C
C   BERECHNUNG DER SUMMANDEN
C
      B=W(I)*HYP
      GO TO 99
709 IF (IJ-KK) 505,808,808
C
C
505 DO 4724 IM=1,K
      X1F=XBM*KN
      X2F=ML*X2N
      F=X1F/X2F
      HYP=HYP*F
      XBM=XBM-1
      KN=KN-1
      ML=ML-1
      X2N=X2N-1
C
C   VERZWEIGUNG WEGEN B UEBER 0
C
      IF(ML) 67,67,4724
67  XBM=X2B
      ML=NMM
4724 CONTINUE
C
C   BERECHNUNG DER SUMMANDEN
C
      B=W(I)*HYP
      GO TO 99
C
C   BERECHNUNG FUER IJ=N+1
C
808 X2B=XBM
      GO TO 707
C
23 B=0.
C
C   BERECHNUNG DER SUMME: P(M/N)
C
99 S=S+B
      HYP=1.
C
4713 CONTINUE
C
C   AUSGABE DES ERRECHNETEN WERTES
C
      V(IJ)=S
      LJ=IJ-1
      IF(V(IJ)) 71,71,72
72 WRITE(LOUT,10)LJ,V(IJ),V(IJ)
71 S=0.
C
4712 CONTINUE
C

```

```
C  AUSGABE VON --- NACH BEENDIGUNG EINER GENERATION
C
C  WRITE(LOUT,20)
C
C  UEBERSCHREIBEN EINER VOLLSTAENDIGEN GENERATION AUF PLATTE
C
C  REWIND 4
C  WRITE(4,70) IG
C  WRITE(4,60) (V(IY),IY=1,KK)
C
C  4711 CONTINUE
C
C  PROGRAMMENDE
C
C  9999 STOP
C  END
```



```

PROGRAM WACH
DATA IN/97/,LOUT/99/
DIMENSION W(30001)

C
C   AN=N, A: STARTWERT, LL: ANZAHL DER MITOCHONDRIENTEILUNGEN
C   ZET: AUSGABEBESCHRAENKUNG, MZ, IS: RECHENPARAMETER
C
   AN=300
   A=8.
   IA=A
   K=AN
   KY=12
   LL=30000
   ZET=.1000000E-13
   MZ=0
   IS=0

C
C   EIN- UND AUSGABEFORMATE
C
   10 FORMAT(7X,I4,7X,E13.6,9X,F10.7)
   20 FORMAT(1H ,7X,' ',/)
   30 FORMAT(7X,'N=',F6.0,3X,'A=',F4.0,2X,'BEI',I6,2X,'MITOCHONDRIENTEI
      1LUNGEN'//)
   40 FORMAT(10X,'MITOCHONDRIENTEILUNGEN : ',I6,3X,'N= ',I6/)
   60 FORMAT(E13.6)
   70 FORMAT(I6)

C
C   ALLGEMEINE UEBERSCHRIFT
C
   WRITE(LOUT,30)AN,A,LL

C
C   ABFRAGE, OB NEUER START ODER WEITERRECHNUNG MIT
C   WERTEN AUF DER PLATTE
C
   IF(KY-1)55,55,8888

C
C   LESEN DER WERTE VON DER PLATTE
C
8888 READ(4,70) IUM
      KK=IA+IUM
      KY=IUM+1
      KG=KY
      GO TO 5
   4  KG=KG-500
   5  IF(KG-500)444,444,4
444  READ(4,70) KW
      READ(4,60) (W(IY),IY=1,KW)
      GO TO 11

C
C   AUSGABE VOR BEGINN DES WACHSTUMS
C
55  W(IA)=1.

C
C   SCHLEIFE ZUR BESCHRAENKUNG AUF DIE WESENTLICHEN WERTE

```

```
C
  11 DO 4711 IUM=KY,LL
      KN=IUM+K
      IF (KG-3) 701,702
702  IF (KG-497) 703,703,701
701  WRITE (LOUT,40) IUM,KN
703  KK=IA+IUM
      N=K+IUM-1
      FN=FLOAT(N)

C
C   BERECHNUNG DER P(M/N+K)
C   IJ: ZAEHLER FUER ERRECHNETE PATHOLOGISCHE MITOCHONDRIEN
C
  22 DO 4712 IJ=IA,KK
      I=IJ
      IF (I-KK) 17,34,34
  17  FI=FLOAT(I)
      B1=W(I)* (1.-F1/FN)
      GO TO 37
  34  B1=0.
  37  I=I-1
      IF (I-IA) 36,18,18
  18  FI=FLOAT(I)
      B2=W(I)* (FI/FN)
      GO TO 47
  36  B2=0.
  47  B=B1+B2

C
C   BESCHRAENKUNG DER AUSGABE
C
      IF (KG-500) 108,107,107
  107 IF (B-ZET) 49,48,48
  108 IF (B-ZET) 49,51,51
  48  WRITE (LOUT,10) IJ,B,B
      IS=IS+1
      GO TO 51

C
C   UMSCHAUFELUNG DER WERTE
C
  49  MZ=MZ+1
  51  U=B
      IF (IJ-IA) 13,13,15
  15  JJ=IJ-1
      W(JJ)=V
  13  V=U
      IF (MZ-3) 4712,4712,909

C
  4712 CONTINUE

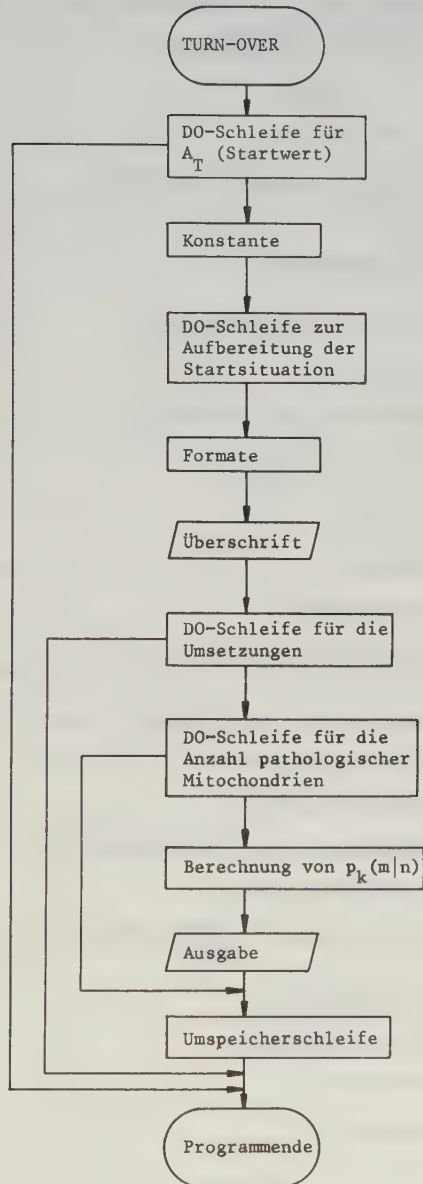
C
C   SCHREIBEN DER WERTE AUF DIE PLATTE
C
  909 KW=JJ+1
      W(KW)=V
      MZ=0
```

```
REWIND 4
WRITE(4,70) IUM
WRITE(4,70) KW
WRITE(4,60) (W(IY), IY=1, KW)
IF(IS) 1, 1, 3
1  KG=KG+1
GO TO 7
3  KG=1
IS=0

C
C  AUSGABE VON --- NACH BEENDIGUNG EINER GENERATION
C  (BESCHRAENKUNG AUF DIE AUSGEDRUCKTEN WERTE)
C
7  IF(KG-5) 707, 707, 708
708 IF(KG-495) 4711, 4711, 707
707 WRITE(LOUT, 20)

C
4711 CONTINUE

C
C
C  PROGRAMMENDE
C
STOP
END
```



```

PROGRAM TURN
DATA IN/97/,LOUT/99/
DIMENSION W(15000),V(15000)

C
C   IA =A (STARTWERT)
C
74 DO 4774 IA=1,40
C
C   AN=N, ZET: AUSGABEBESCHRAENKUNG
C   AN=30000.
C   AN1=AN+1.
C   MZ=0
C   ZET=.100000E-70
C   B=0.
C
C   UEBER- UND UNTERLAUFANZEIGE
C
C   CALL OVERFL(J)
C
C   AUFBEREITUNG DER STARTWERTE
C
77 DO 4707 K=1,15000
   IF(K-IA-1)17,19,17
19 W(K)=1.
   GO TO 4707
17 W(K)=0.
4707 CONTINUE
C
C   AUSGABEFORMATE
C
10 FORMAT(7X,I6,7X,E13.6,9X,F10.7)
30 FORMAT(1H1,7X,'N=',F7.0,3X,'A=',I3,2X,'GERECHNET BIS ZUR HALBWERTZ
   IEIT'//)
40 FORMAT(10X,I6,' UMSETZUNGEN'//)
C
C   ALLGEMEINE UEBERSCHRIFT
C
C   WRITE(LOUT,30)AN,IA
C
C   RECHENSCHLEIFE BIS ZUR HALBWERTZEIT
C
8 DO 4708 I=1,15000
C
C   BESCHRAENKUNG AUF EINZELNE INTERVALLE
C
   IF(I-10)9,9,101
101 IF(I-5000)808,9,103
103 IF(I-10000)808,9,104
104 IF(I-15000)808,9,9
C
C   UEBERSCHRIFT
C
9 WRITE(LOUT,40)I
C

```

```

C      BERECHNUNG DER SUMMATIONSGRENZEN
C
808 IU=IA-1
      IO=IA+1
      IF (IU) 7,7,11
7      IU=0
11     LU=IU+1
      LO=IO+1

C
C      RECHENSCHLEIFE FUER P(M/N)
C
12 DO 4712 L=LU,LO
      FL=FLOAT(L-1)
      FL1=FLOAT(L-2)
      FL2=FLOAT(L)
      IF (L-1) 1,1,2
1      B1=0.
      GO TO 3
2      B1=(1.-FL/AN1)*(W(L-1)*FL1/AN)
3      B2=(1.-FL/AN1)*(W(L)*(1.-FL/AN))
      B3=FL2/AN1*(W(L)*FL/AN+W(L+1)*(1.-FL2/AN))
      B=B1+B2+B3
      V(L)=B
      IF (B-ZET) 37,48,48
48     IJ=L-1

C
C      EINSCHRAENKUNG DER AUSGABE
C
      IF (I-10) 49,49,51
51     IF (I-5000) 4712,49,52
52     IF (I-10000) 4712,49,53
53     IF (I-15000) 4712,49,49

C
C      AUSGABE DES ERRECHNETEN WERTES
C
49     WRITE (LOUT,10) IJ,B,B
      GO TO 4712
37     MZ=MZ+1
      IF (MZ-45) 4712,4712,47
4712  CONTINUE
47     MZ=0
      B=0.

C
C      UMSCHAUFELUNG DER P(M/N)
C
29 DO 4729 KC=LU,LO
      W(KC)=V(KC)
4729  CONTINUE

C
4708  CONTINUE

C
4774  CONTINUE

C
C      PROGRAMMENDE
C

```

C

STOP
END

5 Mathematische Auswertungen und Beweise

5.1 Die Furchungsperiode

Die Wahrscheinlichkeit $p_i(m)$ ist nach 3.3.1 gegeben.

Es ist von wesentlicher Bedeutung, nach Zellen mit nur gesunden Mitochondrien zu fragen. Für solche Zellen gilt die folgende Behauptung:

$$p_i(0) < p_{i+1}(0)$$

Beweis:

Wegen $i > 0$, $A_F > 0$ und $2^i < 2^{i+1}$ ist $(1 - \frac{1}{2^i})^{A_F} < (1 - \frac{1}{2^{i+1}})^{A_F}$

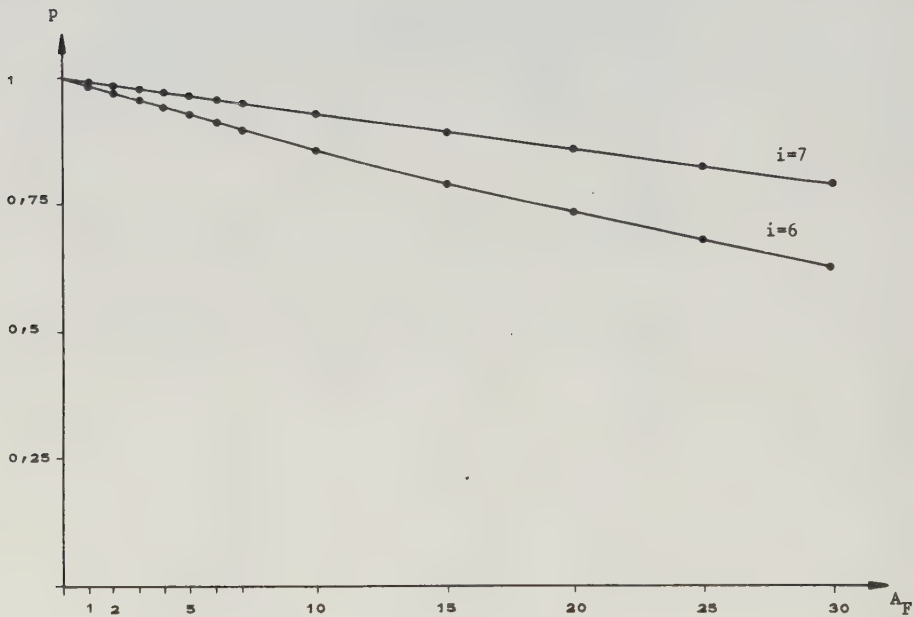
woraus sofort die Behauptung folgt.

Dies bedeutet, daß bei konstantem A_F , der Anteil gesunder Zellen mit der Dauer der Furchungsperiode wächst.

Beispiel für $A_F=10$

m	$p_6(m)$	$p_7(m)$
0	0.854	0.925
1	0.136	$0.728 \cdot 10^{-1}$
2	$0.969 \cdot 10^{-2}$	$0.258 \cdot 10^{-2}$
3	$0.410 \cdot 10^{-3}$	$0.542 \cdot 10^{-4}$
4	$0.114 \cdot 10^{-4}$	$0.746 \cdot 10^{-6}$
5	$0.217 \cdot 10^{-6}$	$0.705 \cdot 10^{-8}$
6	$0.287 \cdot 10^{-8}$	$0.463 \cdot 10^{-10}$
7	$0.260 \cdot 10^{-10}$	$0.208 \cdot 10^{-12}$
8	$0.155 \cdot 10^{-12}$	$0.615 \cdot 10^{-15}$
9	$0.546 \cdot 10^{-15}$	$0.108 \cdot 10^{-17}$
10	$0.867 \cdot 10^{-18}$	$0.847 \cdot 10^{-21}$

Für $i \in \text{NFI}$ ergeben sich aus der Rechnung folgende Geraden



Als Gleichung der Geraden gilt der folgende Ansatz:

$$p_{\text{NFI}}(0) = 1 + \text{St}_{\text{NFI}} A_F \quad (\text{St}=\text{Steigung der Geraden})$$

Aus 3.1.1 folgt aber:

$$p_{\text{NFI}}(0) = \left(1 - \frac{1}{2^{\text{NFI}}}\right)^{A_F}$$

Daraus folgt:

$$\text{St}_{\text{NFI}} = \frac{\left(1 - \frac{1}{2^{\text{NFI}}}\right)^{A_F} - 1}{A_F}$$

Betrachtet man $p_{NFI}(0) = A_F p_{NFI}(0)$ als Funktion von A_F ,
so folgt wegen $1 - \frac{1}{2^i} < 0 \quad i \in \mathbb{N}$ und $A_F p_{NFI}(0) = (1 - \frac{1}{2^i})^{A_F}$,

daß für $A_F < A'_F$ gilt:

$$A_F p_{NFI}(0) > A'_F p_{NFI}(0) \quad \text{mit} \quad 0 p_{NFI}(0) = 1$$

Wir haben gesehen, daß mit der Anzahl der Furchungs-
generationen die Anzahl gesunder Zellen wächst. Defi-
niert man als relativen Gesundheitsgrad einer Blastocyste

$$G = \frac{\text{Anzahl gesunder Zellen}}{\text{Gesamtanzahl}}, \text{ so gilt:}$$

$$i \sim G \quad \text{und} \quad A_F \sim \frac{1}{G}$$

Daraus folgt allgemein, daß für die gesunde Entwicklung
der Zygote eine längerwährende Furchungsperiode von
Vorteil ist.

Bei Betrachtung des Maximums $\max_m p_i(m)$ ergibt sich
empirisch für jede Generation:

$$\max_m p_i(m) = \left[\frac{A_F}{2^i} \right]$$

Dies stimmt mit theoretischen Überlegungen überein,
denn für den Erwartungswert der Binomialverteilung gilt:

$$\mu = \frac{A_F}{2^i}$$

5.2 Die Vermehrungsphase

Die Wahrscheinlichkeiten $p_i(m|n)$ hängen außer von den genannten Größen auch noch vom Startwert A_M ab. Deshalb die Schreibweise $^{A_M}p_i(m|n)$.

Empirisch läßt sich folgende Behauptung aufstellen:

$$\frac{^{A_M}p_i(0|n)}{^{A_M+1}p_i(0|n)} \approx \text{konst.}$$

Für $i=1$ gilt:

$$\frac{^{A_M}p_1(0|n)}{^{A_M+1}p_1(0|n)} = \frac{^{A_M}p_0(A_M)}{^{A_M+1}p_0(A_M+1)} \cdot \frac{\binom{2n-n-2A_M}{2n}}{\binom{2n-n-2(A_M+1)}{2n}} = \psi_1(n, A_M)$$

wobei für $\psi_1(n, A_M)$ gilt:

$$\psi_1(n, A_M) = \frac{\binom{k}{n}}{\binom{k-2}{n}} \quad \text{mit } k = 2n - 2A_M.$$

Der Realität entspricht $A_M \ll n$, d.h. $k \approx 2n$.

Daraus folgt:

$$\psi_1(n, A_M) \approx \frac{2(2n-1)}{n-1} \approx 4$$

Dieses Ergebnis stimmt mit den errechneten Werten überein.

Daraus ergibt sich für die erste Generation der Vermehrungsphase:

$$^{A_M+j}p_1(0|n) = ^{A_M}p_1(0|n) \cdot \frac{1}{4^j}$$

Setzt man $\psi_1(n, A_M)^j = k_i^j$, so gilt allgemein:

$$5.2.1 \quad ^{A_M+j}p_i(0|n) = ^{A_M}p_i(0|n) \cdot \frac{1}{k_i^j}$$

Aus den Ergebnislisten der Rechnungen haben sich für die wesentlichen Generationen der Vermehrungsphase folgende Werte ergeben:

i	k_i^1	k_i^2	k_i^3
1	4	16.8	65.5
2	2.59	6.8	18.48
3	2.09	4.4	9.43
4	1.82	3.4	6.3
5	1.67	2.81	4.78
6	1.56	2.45	3.94
7	1.49	2.25	3.38
8	1.44	2.08	3.00
9	1.39	1.95	2.72
10	1.35	1.84	2.52
18	1.2	1.65	1.77
20	1.19	1.61	1.68

aus diesen Ergebnissen gelangt man für alle $i \in [1, 20]$ zu folgender Näherung:

$$k_i^1 \approx \frac{i + 3}{i} \quad \text{oder}$$

$$5.2.2 \quad \frac{A_M p_i(0|n)}{A_{M+1} p_i(0|n)} \approx \frac{i + 3}{i}$$

Abschätzung von 5.2.2 anhand der Formeln von 3.2 für ein festes $i \in N$:

5.2.2 ist gleichbedeutend mit

$$5.2.2' \quad A_M p_i(0|n) \cdot A_{M+2} p_i(0|n) = \left(A_{M+1} p_i(0|n) \right)^2$$

$$\begin{aligned} \text{Es gilt} \quad A_M p_i(0|n) &= \sum_{\beta=0}^n A_M p_{i-1}(\beta|n) \frac{\binom{2n-n}{2\beta}}{\binom{2n}{n}} = \\ &= A_M p_{i-1}(0|n) + \sum_{\beta=1}^n A_M p_{i-1}(\beta|n) \frac{\binom{2n-n}{2\beta}}{\binom{2n}{n}} = \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 &= A_M p_{i-2}(0|n) + \sum_{\beta=1}^n A_M p_{i-2}(\beta|n) \frac{\binom{2n-n-2\beta}{2n}}{\binom{2n-n-2\beta}{2n}} \\
 &\quad + \sum_{\beta=1}^n A_M p_{i-1}(\beta|n) \frac{\binom{2n-n-2\beta}{2n}}{\binom{2n-n-2\beta}{2n}} = \\
 &= \\
 &\vdots \\
 &= \frac{\binom{2n-n-2A_M}{2n}}{\binom{2n-n-2A_M}{2n}} + \sum_{k=1}^{i-1} \sum_{\beta=1}^n A_M p_k(\beta|n) \frac{\binom{2n-n-2\beta}{2n}}{\binom{2n-n-2\beta}{2n}}
 \end{aligned}$$

Daraus folgt für 5.2.2'

$$\begin{aligned}
 &\frac{\binom{2n-n-2A_M}{2n}}{\binom{2n-n-2A_M}{2n}} \frac{\binom{2n-n-2(A_M+2)}{2n}}{\binom{2n-n-2(A_M+2)}{2n}} + \frac{\binom{2n-n-2A_M}{2n}}{\binom{2n-n-2A_M}{2n}} \sum_{k=1}^{i-1} \sum_{\beta=1}^n A_M^{+2} p_k(\beta|n) \cdot \\
 &1 \rightarrow \quad \quad \quad 2 \rightarrow \\
 &\frac{\binom{2n-n-2\beta}{2n}}{\binom{2n-n-2\beta}{2n}} + \frac{\binom{2n-n-2(A_M+2)}{2n}}{\binom{2n-n-2(A_M+2)}{2n}} \sum_{k=1}^{i-1} \sum_{\beta=1}^n A_M p_k(\beta|n) \frac{\binom{2n-n-2\beta}{2n}}{\binom{2n-n-2\beta}{2n}} + \\
 &+ \left(\sum_{k=1}^{i-1} \sum_{\beta=1}^n A_M p_k(\beta|n) \frac{\binom{2n-n-2\beta}{2n}}{\binom{2n-n-2\beta}{2n}} \right) \left(\sum_{k=1}^{i-1} \sum_{\beta=1}^n A_M^{+2} p_k(\beta|n) \cdot \right. \\
 &3 \rightarrow \quad \quad \quad \left. \frac{\binom{2n-n-2\beta}{2n}}{\binom{2n-n-2\beta}{2n}} \right) = \\
 &= \left(\frac{\binom{2n-n-2(A_M+1)}{2n}}{\binom{2n-n-2(A_M+1)}{2n}} \right)^2 + 2 \frac{\binom{2n-n-2(A_M+1)}{2n}}{\binom{2n-n-2(A_M+1)}{2n}} \sum_{k=1}^{i-1} \sum_{\beta=1}^n A_M^{+1} p_k(\beta|n) \cdot \\
 &1' \rightarrow \quad \quad \quad 2' \rightarrow \\
 &\frac{\binom{2n-n-2\beta}{2n}}{\binom{2n-n-2\beta}{2n}} + \left(\sum_{k=1}^{i-1} \sum_{\beta=1}^n A_M^{+1} p_k(\beta|n) \frac{\binom{2n-n-2\beta}{2n}}{\binom{2n-n-2\beta}{2n}} \right)^2 \\
 &3' \rightarrow
 \end{aligned}$$

Vergleicht man 1,2,3 mit 1',2',3' , so muß für $A_M \ll n$

gelten: $1 \approx 1'$, $2 \approx 2'$, $3 \approx 3'$.

Allgemein muß dann gelten:

$$5.2.3 \quad \frac{A_M p_i(0|n)}{A_M^{+j} p_i(0|n)} \approx \left(\frac{i+3}{i} \right)^j \quad \text{für alle } j \ll n, j \in \mathbb{N}$$

Beweis:

$$\text{Wegen 5.2.2 gilt für alle } i \in [1, 20] : \frac{A_M p_i(0|n)}{A_M^{+1} p_i(0|n)} \approx \frac{i+3}{i}$$

$$\text{Daraus folgt: } \frac{A_M^{+j} p_i(0|n)}{A_M^{+j+1} p_i(0|n)} \approx \frac{i+3}{i}$$

Hieraus und aus der Induktionsannahme für $j \ll n, j \in \mathbb{N}$ ergibt sich für $j+1$:

$$\begin{aligned} \frac{A_M p_i(0|n)}{A_M^{+j+1} p_i(0|n)} &= \frac{A_M p_i(0|n)}{A_M^{+j} p_i(0|n)} \frac{i+3}{i} \approx \left(\frac{i+3}{i} \right)^j \frac{i+3}{i} \approx \\ &\approx \left(\frac{i+3}{i} \right)^{j+1} \end{aligned}$$

Behauptung: Mit wachsender Anzahl der Generationen der Mitose wächst die Wahrscheinlichkeit für eine gesunde Zelle, d.h.:

$$5.2.4 \quad A_M p_{i+1}(0|n) \geq A_M p_i(0|n)$$

Beweis:

Für alle $i \in \mathbb{N}$ gilt:

$$A_M p_{i+1}(0|n) = \sum_{\beta=0}^n A_M p_i(\beta|n) \frac{\binom{2n-n}{2\beta}}{\binom{2n}{2\beta}} =$$

$$= A_M p_i(0|n) + \sum_{\beta=1}^n A_M p_i(\beta|n) \frac{\binom{2n-n}{2\beta}}{\binom{2n}{2\beta}}$$

Wegen $A_M p_i(\beta|n) \geq 0$ und $\frac{\binom{2n-n}{2\beta}}{\binom{2n}{2\beta}} \geq 0$

folgt die Behauptung.

Für das NMI haben sich folgende Werte ergeben:

A_M	1	2	3	4	5	6	7	8
$A_M p_{NMI}(0 n)$	0.83	0.69	0.57	0.47	0.39	0.33	0.27	0.23

Aus diesen Rechenergebnissen kann man feststellen, daß für $j > 0$, $j \in N$ gilt:

$$A_M p_i(0|n) < A_M^{+j} p_i(0|n)$$

Wie aus 3.2.4 hervorgeht gilt für die i-te Generation:

$$m_i^{\min} \leq m_i \leq m_i^{\max}, \text{ d.h. } m_i \leq \min(n, 2^i \cdot A_M)$$

Nimmt man an, m_{krit} sei ein kritischer Schwellenwert, d.h. bei dem Auftauchen einer Zelle mit $m_{krit}+1$ pathologischen Mitochondrien würde die extrachromosomal vererbliche Krankheit $K(m_{krit})$ auftreten. Bei Krebs wäre m_{krit} die Anzahl der atemungsgeschädigten Mitochondrien, bei deren Überschreitung der Nährboden für bösartige Wucherungen bereitet ist. Für die Berechnung einer kritischen Generation i_{krit} , in der $p_{i_{krit}}(m_{krit}|n) > 0$, gilt der folgende Ansatz:

$$2^i \cdot A_M = m_{krit} \quad \text{oder} \quad i = \frac{\log m_{krit} - \log A_M}{\log 2}, \text{ woraus folgt:}$$

$$5.2.5 \quad i_{krit} = \left\lceil \frac{\log m_{krit} - \log A_M}{\log 2} \right\rceil + 1$$

Mit Hilfe der ersten beiden Momente der modifizierten hypergeometrischen Verteilung 3.2.3 kann man ihre Form und Gestalt näher beschreiben. Bei der Auswertung der Rechenergebnisse läßt sich für den Erwartungswert $E(X)_i$ in der i -ten Generation der Vermehrungsphase folgende Behauptung aufstellen:

$$5.2.6 \quad E(X)_i = A_M \quad \text{für alle } i \in N$$

Beweis:

Für $i=1$ ist:

$$\begin{aligned} E(X)_1 &= \sum_m m p_1(m|n) = \sum_m m \frac{\binom{2A_M}{m} \binom{2n-2A_M}{n-m}}{\binom{2n}{n}} = \\ &= 2A_M \sum_m \frac{\binom{2A_M-1}{m-1} \binom{(2n-1)-(2A_M-1)}{(n-1)-(m-1)}}{\binom{2n}{n}} = \\ &= \frac{2A_M}{\binom{2n}{n}} \binom{2n-1}{n-1} = \frac{2A_M}{2n} n = A_M \end{aligned}$$

Für $i=2$ ist:

$$\begin{aligned} E(X)_2 &= \sum_m m p_2(m|n) = \sum_m m \sum_{\beta} p_1(\beta|n) \frac{\binom{2\beta}{m} \binom{2n-2\beta}{n-m}}{\binom{2n}{n}} = \\ &= \sum_{\beta} p_1(\beta|n) \sum_m m \frac{\binom{2\beta}{m} \binom{2n-2\beta}{n-m}}{\binom{2n}{n}} = \sum_{\beta} p_1(\beta|n) \cdot \beta = A_M \end{aligned}$$

Aus der Annahme für $i-1$: $E(X)_{i-1} = A_M$ kann man schließen:

$$\begin{aligned} E(X)_i &= \sum_m p_i(m|n) = \sum_m \sum_{\beta} p_{i-1}(\beta|n) \frac{\binom{2\beta}{m} \binom{2n-2\beta}{n-m}}{\binom{2n}{n}} = \\ &= \sum_{\beta} p_{i-1}(\beta|n) \sum_m m \frac{\binom{2\beta}{m} \binom{2n-2\beta}{n-m}}{\binom{2n}{n}} = \sum_{\beta} p_{i-1}(\beta|n) \cdot \beta = A_M \end{aligned}$$

Für das zweite Moment $E(X^2)_i$ in der i-ten Generation der Vermehrungsphase läßt sich folgende Behauptung aufstellen:

Für alle $i \in \mathbb{N}$ und für große $n \in \mathbb{N}$ gilt:

$$5.2.7 \quad E(X^2)_i = \frac{i}{2} A_M + A_M^2$$

Beweis:

Für $i=1$ ist:

$$\begin{aligned} E(X^2)_1 &= \sum_m m^2 p_1(m|n) = \sum_m m^2 \frac{\binom{2A_M}{m} \binom{2n-2A_M}{n-m}}{\binom{2n}{n}} = \\ &= A_M + n(n-1) \frac{2A_M(2A_M-1)}{2n(2n-1)} = \\ &= A_M + \frac{n-1}{2n-1} A_M(2A_M-1) \end{aligned}$$

Für genügend große n gilt dann:

$$E(X^2)_1 \approx A_M^2 + A_M - \frac{A_M}{2} = A_M^2 + \frac{A_M}{2}$$

Für $i=2$ ist:

$$\begin{aligned} E(X^2)_2 &= \sum_m m^2 p_2(m|n) = \sum_m m^2 \sum_{\beta} p_1(\beta|n) \frac{\binom{2\beta}{m} \binom{2n-2\beta}{n-m}}{\binom{2n}{n}} = \\ &= \sum_{\beta} p_1(\beta|n) \sum_m m^2 \frac{\binom{2\beta}{m} \binom{2n-2\beta}{n-m}}{\binom{2n}{n}} = \\ &= \sum_{\beta} p_1(\beta|n) \left(\beta^2 + \frac{\beta}{2} \right) = \\ &= \frac{1}{2} \sum_{\beta} \beta \cdot p_1(\beta|n) + \sum_{\beta} \beta^2 \cdot p_1(\beta|n) \end{aligned}$$

Für genügend große n gilt dann: $E(X^2)_2 \approx A_M^2 + A_M$

Aus der Annahme für $i-1$: $E(X^2)_{i-1} = \frac{i-1}{2} A_M + A_M^2$

kann man schließen:

$$\begin{aligned} E(X^2)_i &= \sum_m m^2 p_i(m|n) = \sum_m m^2 \sum_{\beta} p_{i-1}(\beta|n) \frac{\binom{2\beta}{m} \binom{2n-2\beta}{n-m}}{\binom{2n}{n}} = \\ &= \sum_{\beta} p_{i-1}(\beta|n) \sum_m m^2 \frac{\binom{2\beta}{m} \binom{2n-2\beta}{n-m}}{\binom{2n}{n}} = \\ &= \sum_{\beta} p_{i-1}(\beta|n) \left(\frac{\beta}{2} + \beta^2 \right) = \\ &= \frac{1}{2} \sum_{\beta} \beta \cdot p_{i-1}(\beta|n) + \sum_{\beta} \beta^2 \cdot p_{i-1}(\beta|n) \end{aligned}$$

Für genügend große n gilt dann:

$$E(X^2)_i = \frac{i}{2} A_M + A_M^2$$

Für die Varianz σ^2 ergibt sich somit in der i -ten Generation:

$$\sigma^2 = E(X^2) - (E(X))^2 = \frac{i}{2} A_M + A_M^2 - A_M^2 = \frac{i}{2} A_M$$

Die Tschebyscheff'sche Ungleichung lautet dann:

$$P(|m - A_M| > g \sqrt{\frac{i}{2} A_M}) < \frac{1}{g^2} \quad g \in \mathbb{R}$$

Bei den Versuchen mit Mäusen, die eine Injektion carcinogener Stoffe erhalten haben, hat man festgestellt, daß folgende Beziehung gilt:

$$5.2.8 \quad d \cdot t^{\kappa} = \text{konst.}$$

wobei d = Anfangsdosis carcinogener Stoffe, t = Ausbruchszeit der Krankheit, κ = Faktor der intrazellulären Variabilität

5.3 Die Wachstumsperiode

Für die k -te Mitochondrienteilung während der Wachstumsphase gilt nach 3.3.2

$$p_k(m|n+k) = \sum_{\alpha=m-1}^m p_{k-1}(\alpha|n+k-1) \left(1 - \frac{\alpha}{n+k-1}\right)^{1-|\alpha-m|} \cdot \left(\frac{\alpha}{n+k-1}\right)^{|\alpha-m|}$$

Aus der Rechnung und aus dem Vergleich mit den anderen drei Zygotenphasen ergab sich, daß die Zunahme pathologischer Mitochondrien hier am stärksten ist. Diese brauchen nach abermaliger Befruchtung nicht wieder in Eizellen zu erscheinen. In späteren Arbeiten wird auf die Teilungsprozesse somatischer Zellen näher eingegangen, wobei deren Abläufe und die Teilungsgenerationszeiten von Organ zu Organ verschieden sind. Soviel kann man aber schon im voraus sagen, daß bei kurzlebigen Zellen (d.h. kurze Zellteilungsgenerationsdauer) die Gefahr der Aufschaukelung pathologischer Mitochondrien größer ist als bei langlebigen.

In der k -ten Generation, d.h. nach der k -ten Mitochondrienteilung, ist der Ereignisraum gegeben durch $\mathcal{S} = [A_W, \dots, A_W+k]$. Daraus folgt :

$$\sum_{\alpha=A_W}^{A_W+k} p_k(\alpha|n+k) = 1$$

Für die beiden Randereignisse A_W und A_W+k gelten die folgenden Sätze:

- 5.3.1 $p_k(A_W|n+k)$ ist mit k monoton fallend für alle Startwerte $A_W \geq 0$, $A_W \in \mathbb{N}$, d.h.:
- $$p_k(A_W|n+k) > p_{k+1}(A_W|n+k+1)$$

Beweis:

$$\begin{aligned} p_{k+1}(A_W | n+k+1) &= \prod_{j=0}^k \left(1 - \frac{A_W}{n+j}\right) = \\ &= \left(\prod_{j=0}^{k-1} \left(1 - \frac{A_W}{n+j}\right) \right) \left(1 - \frac{A_W}{n+k}\right) = \\ &= p_k(A_W | n+k) \cdot \left(1 - \frac{A_W}{n+k}\right) \end{aligned}$$

Wegen $\left(1 - \frac{A_W}{n+k}\right) > 0$ folgt die Behauptung.

5.3.2 Die Wahrscheinlichkeit für das maximale Randereignis ist mit k monoton fallend, d.h.:

$$p_{k+1}(A_W + k + 1 | n+k+1) < p_k(A_W + k | n+k)$$

Beweis:

$$\begin{aligned} p_{k+1}(A_W + k + 1 | n+k+1) &= \prod_{j=0}^k \frac{A_W}{n+j} = \\ &= \left(\prod_{j=0}^{k-1} \frac{A_W}{n+j} \right) \frac{A_W}{n+k} = \\ &= p_k(A_W + k | n+k) \cdot \frac{A_W}{n+k} \end{aligned}$$

Wegen $\frac{A_W}{n+k} < 1$ folgt die Behauptung.

5.3.3 $p_k(A_W + k | n+k)$ ist mit A_W monoton steigend, d.h.:

für alle $l > 0, l \in \mathbb{N}$ gilt:

$$p_k(A_W + k | n+k) < p_{k+1}(A_W + k + 1 | n+k)$$

Beweis:

$$p_k(A_W + k | n+k) = \prod_{j=0}^{k-1} \frac{A_W}{n+j} < \prod_{j=0}^{k-1} \frac{A_W + 1}{n+j} = p_{k+1}(A_W + k + 1 | n+k)$$

5.3.4 Die Wahrscheinlichkeit für das maximale Rander-
eignis ist mit dem Startwert A_W monoton fallend,
d.h.:

$$A_W p_k(A_W | n+k) > A_W^{+1} p_k(A_W^{+1} | n+k) \quad \text{für alle } l > 0, l \in \mathbb{N}$$

Beweis:

$$\begin{aligned} A_W p_k(A_W | n+k) &= \prod_{j=0}^{k-1} \left(1 - \frac{A_W}{n+j}\right) > \prod_{j=0}^{k-1} \left(1 - \frac{A_W^{+1}}{n+j}\right) = \\ &= A_W^{+1} p_k(A_W^{+1} | n+k) \end{aligned}$$

Die Zelle wächst während der Wachstumsperiode um das
s-fache an (Eizelle: $s=100$). Bei regelmäßiger Teilung,
d.h. ohne Bevorzugung der pathologischen einerseits
oder der gesunden Mitochondrien andererseits, muß man
in der Endphase der Wachstumsperiode A_W 's pathologische
Mitochondrien erwarten können. Da für s gilt

$s = \frac{n+k}{n}$, kann man für den Erwartungswert pathologischer
Mitochondrien in der Endphase der Wachstumsperiode
ansetzen:

$$E(m) = A_W \cdot \frac{n+k}{n}$$

Betrachtet man die Werte der Rechnung, so kann man fest-
stellen, daß für das Maximum in der Endphase
 $\max_m p(m | n+k)$ gilt:

$$5.3.5 \quad \max_m A_W^{+1} p(m | n+k) = 1 \cdot s + \max_m A_W p(m | n+k)$$

Tabelle:

A_W	$\max_m A_W p(m n+k)$	m
1	0.0098	1
2	0.0036	102
3	0.0027	204
4	0.0022	306
5	0.0019	408
7	0.0016	612

5.4 Das TURN-OVER

Für den TURN-OVER Prozeß gilt nach 3.4.4

$$p_k(m|n) = (1 - \frac{m}{n+1}) (p_{k-1}(m-1|n) \frac{m-1}{n} + p_{k-1}(m|n) (1 - \frac{m}{n})) + \\ + \frac{m+1}{n+1} (p_{k-1}(m|n) \frac{m}{n} + p_{k-1}(m+1|n) (1 - \frac{m+1}{n}))$$

Für die Wahrscheinlichkeiten gesunder Zellen gilt die folgende Ungleichung:

$$5.4.1 \quad p_k(0|n) < p_{k+1}(0|n)$$

Beweis:

$$\text{Aus } p_{k+1}(0|n) = p_k(0|n) + \frac{1}{n+1} (1 - \frac{1}{n}) p_k(1|n)$$

und wegen $\frac{1}{n+1}$, $1 - \frac{1}{n}$, $p_k(1|n) > 0$ folgt die

Ungleichung unmittelbar.

Der TURN-OVER Prozeß setzt sich aus einer Mitochondrien-
teilung und einem anschließenden Verschwinden eines
Mitochondrions zusammen, so daß die Gesamtanzahl n
konstant bleibt. Für jede Generation k ergibt sich als
Wahrscheinlichkeit für den Austausch eines pathologischen
Mitochondrions gegen ein gesundes:

$$5.4.2 \quad w_k(+) = \frac{A_{T,k}}{n} (1 - \frac{A_{T,k} + 1}{n+1}) p_k(A_{T,k}|n)$$

$A_{T,k}$ ist die Anzahl der pathologischen Mitochondrien
in der k -ten Generation.

Die Zunahme um ein pathologisches Mitochondrion besteht
also aus einer Teilung eines pathologischen Mito-
chondrions und einem Verschwinden eines gesunden Mito-
chondrions.

Als Wahrscheinlichkeit für den Austausch eines gesunden Mitochondrions gegen ein pathologisches, ergibt sich:

$$5.4.3 \quad W_k(-) = \left(1 - \frac{A_{T,k}}{n}\right) \frac{A_{T,k}}{n+1} p_k(A_{T,k}|n)$$

Vergleicht man $W_k(+)$ mit $W_k(-)$, so kann man leicht feststellen, daß $W_k(+)$ $\approx$ $W_k(-)$. Daraus folgt, daß sich für den Erwartungswert der Wahrscheinlichkeitsverteilung während des TURN-OVER nichts ändert. Die Varianz nimmt zu, was aus der Beziehung $m_k^{\max} = \min(A_{T,0} + k, n+k)$ hervorgeht.

Nach der Halbwertszeit HWZ (d.h. die Hälfte der gesamten Mitochondrien sind umgesetzt) liegt das Maximum

$$\max_m p_{k,HWZ}(m|n+k_{HWZ}) \text{ in einem engen Intervall um } m=A_{T,0}$$

Es ist aber nicht ausgeschlossen, und dies zeigt die Rechnung eindeutig, daß Zellen mit höherer Anzahl von pathologischen Mitochondrien auftreten können.

Für die Intervalllänge $|I|$ des um $A_{T,0}$ symmetrischen Intervalls nach der Halbwertszeit ($A_{T,0} > \Delta$)

$$I = \sum_{m=A_{T,0}-\Delta}^{m=A_{T,0}+\Delta} p_{k,HWZ}(m|n+k_{HWZ}) < 0.9$$

kann man aus der Rechnung ableiten: $|I| < 2A_{T,0}$

Nach dem TURN-OVER folgt in der Regel der Eisprung und eine eventuelle Befruchtung, womit der gesamte Prozeß der Zygote auf der Keimbahn von neuem beginnt.

Zusammenfassung

Die Bestandteile des Zellplasmas der Zygote sind auf der Keimbahn bei Furchungs-, Vermehrungs-, Wachstums- und Umsetzungsprozessen gewissen Unregelmäßigkeiten unterworfen. Dies wurde zum Ansatz von Wahrscheinlichkeitsverteilungsfunktionen benutzt. Für die Mitochondrien - die für die extrachromosomale Vererbung entscheidenden Zellorganellen - wurde ein 4-Phasen-Schema in Kapitel 3 entwickelt.

Die Programme und Programmschemata stehen im 4. Kapitel. Im 5. Kapitel sind mathematische Beweise und Ergebnisse aus der Rechnung zusammengefaßt. Was mit den pathologischen Mitochondrien geschieht, wird in den jeweiligen Abschnitten allgemein ausgeführt und kann im einzelnen in beschränkten Rechenauszügen im Anhang nachgelesen werden. Die gesamten Rechenergebnisse umfassen ca. 15 000 Schnelldruckerseiten. Für die Rechnungen wurde auf einer Rechenanlage SIEMENS 40004 eine Gesamtrechnenzeit von ca. 500 Stunden benötigt.

Literaturverzeichnis

- Bielka, H. "Molekulare Biologie der Zelle"
Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart (1973)
- Danneel, R. "Entstehung, Funktion und Feinbau
der Mitochondrien"
Arbeitsgemeinschaft für Forschung des
Landes NW 69, Westdeutscher Verlag
- Eisen, M. "Elementary combinatorial Analysis"
Gordon and Breach (1969)
- Fisz, M. "Wahrscheinlichkeitsrechnung und Statistik"
VEB Verlag (1966)
- Fuchs, G. "Mathematische Theorie der Entwicklung
einer in vitro isolierten Knochenmark-
Population und deren Anwendungsmöglichkeiten"
Blut 9, 267-283 (1965)
- Fuchs, G. "Theorie und Praxis stochastischer
Modelle für die Entwicklung von in vitro
isolierten Knochenmark-Populationen"
Meth. Inform. Med. 5 (1966), 86-93
- Fuchs, G. "Stochastische Modelle in der Nieren-
physiologie"
Biometr. Zeitschrift, Band 11, Heft 1,
25-49 (1969)
- Fuchs, G. "Compartmentmodelle in der Medizin"
Meth. Inform. Med. 11 (1972), 137-144

- Hagemann, R. "Plasmatische Vererbung"
A. Ziemsen Verlag Wittenberg
- Kühn, A. "Grundriß der Vererbungslehre"
Quelle und Meyer (1971)
- Links, J.L. "Extrachromosomale Vererbung"
Gustav-Fischer-Verlag Stuttgart
- Mae Mahon P.A. "Combinatory Analysis"
Cambridge University Press
London, Vol. 1, 1915, Vol. 2, 1916
- Mittmann, O. "Erbbiologische Fragen in mathematischer
Behandlung"
Walter de Gruyter Verlag (1940)
- Neubert, D. "Occurence and Possible Functions of
Mitochondrial DNA in Animal Development"
Biochemistry of Animal Development, Vol. III
Herausgeber: R. Weber; ACADEMIC PRESS, INC. 1971
- Neubert, D., Lehninger, A.L. "Properties of 'Contraction Factor'
for Mitochondria"
Fred. Proc. 21, 54 (1962)
- Neubert, D., Rose, T.H.,
Lehninger, A.L. "Assay and Cellular Distribution of
Mitochondria 'Contraction Factor' "
J. biol. chem. 237, 2025 (1962)
- Rényi, A. "Wahrscheinlichkeitsrechnung"
VEB Verlag (1966)
- Riordan, J. "An Introduction to Combinatorial
Analysis"
John Wiley, New York-London-Sydney (1967)

- Röbbelen, G. "Zytogenetik des Plasmas"
Deutsche Medizinische Wochenschrift,
April 1966
- Schmetterer, L. "Einführung in die mathematische
Statistik"
Springer Verlag (1956)
- Siebert, A. "Höhere FORTRAN-Programmierung"
Walter de Gruyter Verlag (1974)
- SIEMENS "FORTRAN IV - Eine problemorientierte
Programmiersprache"
Herausgeber: M. Wolters, F. Wolters (1974)
- Sokal, R., Rohlf, J. "Biometry"
Freeman and Company, San Francisco (1968)
- Süss, Kinzel, Scribner "Krebs"
Springer Verlag (1970)
- Vogel, F. "Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik"
Springer Verlag (1961)

A N H A N G

Furchungsperiode

A= 6 BEI 10 GENERATIONEN

1.GENERATION		
ANZAHL DER FURCHUNGSZELLEN:		2
m	p ₁ (m)	p ₁ (m)
0	0.156250E+01	0.0156250
1	.93750	.93750
2	.234375E+00	.234375
3	.312500	.312500
4	.234375E+00	.2343749
5	.093749E+01	.093749
6	.156250E+01	.156250

2.GENERATION		
ANZAHL DER FURCHUNGSZELLEN:		4
0	0.177979E+00	0.1779785
1	0.355957E+00	0.3559570
2	0.296631E+00	0.2966309
3	0.131859E+00	0.131859
4	0.329590E+01	0.0329590
5	0.439452E+02	0.0043945
6	0.244141E+03	0.000241

3.GENERATION		
ANZAHL DER FURCHUNGSZELLEN:		8
0	0.448795E+00	0.4487953
1	0.384682E+00	0.3846817
2	0.137386E+00	0.1373863
3	0.261688E+01	0.0261688
4	0.180300E+02	0.0028030
5	0.100217E+03	0.0001602
6	0.381470E+05	0.0000038

4.GENERATION		
ANZAHL DER FURCHUNGSZELLEN:		16
0	0.678934E+00	0.6789342
1	0.215742E+00	0.215737
2	0.452623E+01	0.0452623
3	0.103331E+02	0.0040233
4	0.21166E+03	0.0002012
5	0.53644E+05	0.000054
6	90000E+07	0.0000001

5.GENERATION		
ANZAHL DER FURCHUNGSZELLEN:		32
0	0.826552E+00	0.8265522
1	0.7970E+00	0.799776
2	0.014E+01	0.012014
3	0.04991E+03	0.0005549
4	0.1250E+04	0.013
5	75.26E+06	0.000
6	9013E+09	0

6.GENERATION
ANZAHL DER FÜRCHUNGSZELLEN: 64

0	0.909837E 00	0.9098366
1	0.866511E - 1	0.0866511
2	0.343654E - 02	0.0034385
3	0.727733E - 04	0.0000728
4	0.666348E - 06	0.0000009
5	0.550062E - 08	0.0000000
6	0.145519E - 10	0.0000000

7.GENERATION
ANZAHL DER FÜRCHUNGSZELLEN: 128

0	0.954031E 00	0.9540310
1	0.450723E - 01	0.0450723
2	0.887251E - 03	0.0008875
3	0.931497E - 05	0.0000093
4	0.550096E - 07	0.0000001
5	0.173259E - 09	0.0000000
6	0.227374E - 12	0.0000000

8.GENERATION
ANZAHL DER FÜRCHUNGSZELLEN: 256

0	0.976790E 00	0.9767902
1	0.229833E - 01	0.0229833
2	0.225326E - 03	0.0002253
3	0.117818E - 05	0.0000012
4	0.346523E - 08	0.0000000
5	0.543565E - 11	0.0000000
6	0.355271E - 14	0.0000000

9.GENERATION
ANZAHL DER FÜRCHUNGSZELLEN: 512

0	0.988338E 00	0.9883383
1	0.116048E - 01	0.0116048
2	0.567747E - 04	0.0000568
3	0.148140E - 06	0.0000001
4	0.217427E - 09	0.0000000
5	0.170197E - 12	0.0000000
6	0.55512E - 16	0.0000000

10.GENERATION
ANZAHL DER FÜRCHUNGSZELLEN: 1024

0	0.994155E 00	0.9941548
1	0.583082E - 02	0.0058306
2	0.142493E - 04	0.0000142
3	0.185719E - 07	0.0000000
4	55158E - 10	0.0000000
5	0.512386E - 14	0.0000000
6	86762E - 18	0.0000000

$$\begin{array}{c} \vdots \\ n = 300 \quad A_M = 10 \\ \vdots \end{array}$$

	p17(m 300)	p17(m 300)
1	141177	141342
2	140177	141377
3	140477	141427
4	140877	141577
5	141277	141677
6	141677	141777
7	142077	141877
8	142477	141977
9	142877	142077
10	143277	142177
11	143677	142277
12	144077	142377
13	144477	142477
14	144877	142577
15	145277	142677
16	145677	142777
17	146077	142877
18	146477	142977
19	146877	143077
20	147277	143177
21	147677	143277
22	148077	143377
23	148477	143477
24	148877	143577
25	149277	143677
26	149677	143777
27	150077	143877
28	150477	143977
29	150877	144077
30	151277	144177
31	151677	144277
32	152077	144377
33	152477	144477
34	152877	144577
35	153277	144677
36	153677	144777
37	154077	144877
38	154477	144977
39	154877	145077
40	155277	145177
41	155677	145277
42	156077	145377
43	156477	145477
44	156877	145577
45	157277	145677
46	157677	145777
47	158077	145877
48	158477	145977
49	158877	146077
50	159277	146177
51	159677	146277
52	160077	146377
53	160477	146477
54	160877	146577
55	161277	146677
56	161677	146777
57	162077	146877
58	162477	146977
59	162877	147077
60	163277	147177
61	163677	147277
62	164077	147377
63	164477	147477
64	164877	147577
65	165277	147677
66	165677	147777
67	166077	147877
68	166477	147977
69	166877	148077
70	167277	148177
71	167677	148277
72	168077	148377
73	168477	148477
74	168877	148577
75	169277	148677
76	169677	148777
77	170077	148877
78	170477	148977
79	170877	149077
80	171277	149177
81	171677	149277
82	172077	149377
83	172477	149477
84	172877	149577
85	173277	149677
86	173677	149777
87	174077	149877
88	174477	149977
89	174877	150077
90	175277	150177
91	175677	150277
92	176077	150377
93	176477	150477
94	176877	150577
95	177277	150677
96	177677	150777
97	178077	150877
98	178477	150977
99	178877	151077
100	179277	151177

61	0.77117E-02	0.00000000
62	0.77117E-02	0.00000000
63	0.77117E-02	0.00000000
64	0.77117E-02	0.00000000
65	0.77117E-02	0.00000000
66	0.77117E-02	0.00000000
67	0.77117E-02	0.00000000
68	0.77117E-02	0.00000000
69	0.77117E-02	0.00000000
70	0.77117E-02	0.00000000
71	0.77117E-02	0.00000000
72	0.77117E-02	0.00000000
73	0.77117E-02	0.00000000
74	0.77117E-02	0.00000000
75	0.77117E-02	0.00000000
76	0.77117E-02	0.00000000
77	0.77117E-02	0.00000000
78	0.77117E-02	0.00000000
79	0.77117E-02	0.00000000
80	0.77117E-02	0.00000000
81	0.77117E-02	0.00000000
82	0.77117E-02	0.00000000
83	0.77117E-02	0.00000000
84	0.77117E-02	0.00000000
85	0.77117E-02	0.00000000
86	0.77117E-02	0.00000000
87	0.77117E-02	0.00000000
88	0.77117E-02	0.00000000
89	0.77117E-02	0.00000000
90	0.77117E-02	0.00000000
91	0.77117E-02	0.00000000
92	0.77117E-02	0.00000000
93	0.77117E-02	0.00000000
94	0.77117E-02	0.00000000
95	0.77117E-02	0.00000000
96	0.77117E-02	0.00000000
97	0.77117E-02	0.00000000
98	0.77117E-02	0.00000000
99	0.77117E-02	0.00000000
100	0.77117E-02	0.00000000
101	0.77117E-02	0.00000000
102	0.77117E-02	0.00000000
103	0.77117E-02	0.00000000
104	0.77117E-02	0.00000000
105	0.77117E-02	0.00000000
106	0.77117E-02	0.00000000
107	0.77117E-02	0.00000000
108	0.77117E-02	0.00000000
109	0.77117E-02	0.00000000
110	0.77117E-02	0.00000000
111	0.77117E-02	0.00000000
112	0.77117E-02	0.00000000
113	0.77117E-02	0.00000000
114	0.77117E-02	0.00000000
115	0.77117E-02	0.00000000
116	0.77117E-02	0.00000000
117	0.77117E-02	0.00000000
118	0.77117E-02	0.00000000
119	0.77117E-02	0.00000000
120	0.77117E-02	0.00000000

122	0.12241E-11	0.00000000
123	0.12341E-11	0.00000000
124	0.12441E-11	0.00000000
125	0.12541E-11	0.00000000
126	0.12641E-11	0.00000000
127	0.12741E-11	0.00000000
128	0.12841E-11	0.00000000
129	0.12941E-11	0.00000000
130	0.13041E-11	0.00000000
131	0.13141E-11	0.00000000
132	0.13241E-11	0.00000000
133	0.13341E-11	0.00000000
134	0.13441E-11	0.00000000
135	0.13541E-11	0.00000000
136	0.13641E-12	0.00000000
137	0.13741E-12	0.00000000
138	0.13841E-12	0.00000000
139	0.13941E-12	0.00000000
140	0.14041E-12	0.00000000
141	0.14141E-12	0.00000000
142	0.14241E-12	0.00000000
143	0.14341E-12	0.00000000
144	0.14441E-13	0.00000000
145	0.14541E-13	0.00000000
146	0.14641E-13	0.00000000
147	0.14741E-13	0.00000000
148	0.14841E-13	0.00000000
149	0.14941E-13	0.00000000
150	0.15041E-13	0.00000000
151	0.15141E-13	0.00000000
152	0.15241E-14	0.00000000
153	0.15341E-14	0.00000000
154	0.15441E-14	0.00000000
155	0.15541E-14	0.00000000
156	0.15641E-14	0.00000000
157	0.15741E-14	0.00000000
158	0.15841E-14	0.00000000
159	0.15941E-15	0.00000000
160	0.16041E-15	0.00000000
161	0.16141E-15	0.00000000
162	0.16241E-15	0.00000000
163	0.16341E-15	0.00000000
164	0.16441E-15	0.00000000
165	0.16541E-15	0.00000000
166	0.16641E-16	0.00000000
167	0.16741E-16	0.00000000
168	0.16841E-16	0.00000000
169	0.16941E-16	0.00000000
170	0.17041E-16	0.00000000
171	0.17141E-16	0.00000000
172	0.17241E-16	0.00000000
173	0.17341E-17	0.00000000
174	0.17441E-17	0.00000000
175	0.17541E-17	0.00000000
176	0.17641E-17	0.00000000
177	0.17741E-17	0.00000000
178	0.17841E-17	0.00000000
179	0.17941E-17	0.00000000
180	0.18041E-17	0.00000000
181	0.18141E-17	0.00000000
182	0.18241E-17	0.00000000
183	0.18341E-17	0.00000000
184	0.18441E-17	0.00000000
185	0.18541E-17	0.00000000
186	0.18641E-17	0.00000000
187	0.18741E-17	0.00000000
188	0.18841E-17	0.00000000
189	0.18941E-17	0.00000000
190	0.19041E-17	0.00000000
191	0.19141E-17	0.00000000
192	0.19241E-17	0.00000000
193	0.19341E-17	0.00000000
194	0.19441E-17	0.00000000
195	0.19541E-17	0.00000000
196	0.19641E-17	0.00000000
197	0.19741E-17	0.00000000
198	0.19841E-17	0.00000000
199	0.19941E-17	0.00000000
200	0.20041E-17	0.00000000

181	0.125507-19	0.000000
182	0.125511-20	0.000000
183	0.125515-21	0.000000
184	0.125519-22	0.000000
185	0.125523-23	0.000000
186	0.125527-24	0.000000
187	0.125531-25	0.000000
188	0.125535-26	0.000000
189	0.125539-27	0.000000
190	0.125543-28	0.000000
200	0.125547-29	0.000000
211	0.125551-30	0.000000
212	0.125555-31	0.000000
213	0.125559-32	0.000000
214	0.125563-33	0.000000
215	0.125567-34	0.000000
216	0.125571-35	0.000000
217	0.125575-36	0.000000
218	0.125579-37	0.000000
219	0.125583-38	0.000000
220	0.125587-39	0.000000
221	0.125591-40	0.000000
222	0.125595-41	0.000000
223	0.125599-42	0.000000
224	0.125603-43	0.000000
225	0.125607-44	0.000000
226	0.125611-45	0.000000
227	0.125615-46	0.000000
228	0.125619-47	0.000000
229	0.125623-48	0.000000
230	0.125627-49	0.000000
231	0.125631-50	0.000000
232	0.125635-51	0.000000
233	0.125639-52	0.000000
234	0.125643-53	0.000000
235	0.125647-54	0.000000
236	0.125651-55	0.000000
237	0.125655-56	0.000000
238	0.125659-57	0.000000
239	0.125663-58	0.000000
240	0.125667-59	0.000000
241	0.125671-60	0.000000
242	0.125675-61	0.000000
243	0.125679-62	0.000000
244	0.125683-63	0.000000
245	0.125687-64	0.000000
246	0.125691-65	0.000000
247	0.125695-66	0.000000
248	0.125699-67	0.000000
249	0.125703-68	0.000000
250	0.125707-69	0.000000
251	0.125711-70	0.000000
252	0.125715-71	0.000000
253	0.125719-72	0.000000
254	0.125723-73	0.000000
255	0.125727-74	0.000000
256	0.125731-75	0.000000
257	0.125735-76	0.000000
258	0.125739-77	0.000000
259	0.125743-78	0.000000
260	0.125747-79	0.000000
261	0.125751-80	0.000000
262	0.125755-81	0.000000
263	0.125759-82	0.000000
264	0.125763-83	0.000000
265	0.125767-84	0.000000
266	0.125771-85	0.000000
267	0.125775-86	0.000000
268	0.125779-87	0.000000
269	0.125783-88	0.000000
270	0.125787-89	0.000000
271	0.125791-90	0.000000
272	0.125795-91	0.000000
273	0.125799-92	0.000000
274	0.125803-93	0.000000
275	0.125807-94	0.000000
276	0.125811-95	0.000000
277	0.125815-96	0.000000
278	0.125819-97	0.000000
279	0.125823-98	0.000000
280	0.125827-99	0.000000

261	.107055-30	.00000000
262	.107056-30	.00000000
263	.107057-30	.00000000
264	.107058-30	.00000000
265	.107059-30	.00000000
266	.107060-30	.00000000
267	.107061-30	.00000000
268	.107062-30	.00000000
269	.107063-30	.00000000
270	.107064-30	.00000000
271	.107065-30	.00000000
272	.107066-30	.00000000
273	.107067-30	.00000000
274	.107068-30	.00000000
275	.107069-30	.00000000
276	.107070-30	.00000000
277	.107071-30	.00000000
278	.107072-30	.00000000
279	.107073-30	.00000000
280	.107074-30	.00000000
281	.107075-30	.00000000
282	.107076-30	.00000000
283	.107077-30	.00000000
284	.107078-30	.00000000
285	.107079-30	.00000000
286	.107080-30	.00000000
287	.107081-30	.00000000
288	.107082-30	.00000000
289	.107083-30	.00000000
290	.107084-30	.00000000
291	.107085-30	.00000000
292	.107086-30	.00000000
293	.107087-30	.00000000
294	.107088-30	.00000000
295	.107089-30	.00000000
296	.107090-30	.00000000
297	.107091-30	.00000000
298	.107092-30	.00000000
299	.107093-30	.00000000
300	.107094-30	.00000000

Wachstumsperiode

N= 700. A= 7. BEI 30000 MITOCHONDRIENTEILUNGEN

MITOCHONDRIENTEILUNGEN : 29498 N= 29798

MITOCHONDRIENTEILUNGEN : 29499 N= 29799

MITOCHONDRIENTEILUNGEN : 29500 N= 29800

m	Passoo(m 29800)	Passoo(m 29800)
8	C.657303E-13	0.0000000
9	C.260357E-12	0.0000000
10	C.772376E-12	0.0000000
11	C.191283E-11	0.0000000
12	C.416803E-11	0.0000000
13	C.824970E-11	0.0000000
14	C.151542E-10	0.0000000
15	C.262775E-10	0.0000000
16	C.433933E-10	0.0000000
17	C.687614E-10	0.0000000
18	C.105199E-09	0.0000000
19	C.156149E-09	0.0000000
20	C.225753E-09	0.0000000
21	C.319396E-09	0.0000000
22	C.443062E-09	0.0000000
23	C.603603E-09	0.0000000
24	C.808947E-09	0.0000000
25	C.106818E-08	0.0000000
26	C.139161E-08	0.0000000
27	C.179084E-08	0.0000000
28	C.227881E-08	0.0000000
29	C.286991E-08	0.0000000
30	C.357994E-08	0.0000000
31	C.443017E-08	0.0000000
32	C.544186E-08	0.0000000
33	C.663583E-08	0.0000000
34	C.803551E-08	0.0000000
35	C.966628E-08	0.0000000
36	C.115559E-07	0.0000000
37	C.137344E-07	0.0000000
38	C.162338E-07	0.0000000
39	C.190877E-07	0.0000000
40	C.223360E-07	0.0000000
41	C.260148E-07	0.0000000
42	C.301663E-07	0.0000000
43	C.348361E-07	0.0000000
44	C.400690E-07	0.0000000
45	C.459144E-07	0.0000000
46	C.524234E-07	0.0000001
47	C.595496E-07	0.0000001
48	C.676979E-07	0.0000001
49	C.766312E-07	0.0000001
50	C.865038E-07	0.0000001
51	C.973840E-07	0.0000001
52	C.109340E-06	0.0000001
53	C.122446E-06	0.0000001

54	0.135776E-06	0.0000001
55	0.152418E-06	0.0000002
56	0.169451E-06	0.0000002
57	0.187965E-06	0.0000002
58	0.208053E-06	0.0000002
59	0.229817E-06	0.0000002
60	0.253334E-06	0.0000003
61	0.278728E-06	0.0000003
62	0.305094E-06	0.0000003
63	0.335542E-06	0.0000003
64	0.367184E-06	0.0000004
65	0.401135E-06	0.0000004
66	0.437509E-06	0.0000004
67	0.475432E-06	0.0000005
68	0.515025E-06	0.0000005
69	0.556241E-06	0.0000006
70	0.609733E-06	0.0000006
71	0.666010E-06	0.0000007
72	0.713673E-06	0.0000007
73	0.770565E-06	0.0000008
74	0.830917E-06	0.0000008
75	0.894874E-06	0.0000009
76	0.962606E-06	0.0000010
77	0.103467E-05	0.0000010
78	0.111126E-05	0.0000011
79	0.119238E-05	0.0000012
80	0.127817E-05	0.0000013
81	0.136876E-05	0.0000014
82	0.146432E-05	0.0000015
83	0.156501E-05	0.0000016
84	0.167101E-05	0.0000017
85	0.178250E-05	0.0000018
86	0.189966E-05	0.0000019
87	0.202266E-05	0.0000020
88	0.215173E-05	0.0000022
89	0.228704E-05	0.0000023
90	0.242882E-05	0.0000024
91	0.257723E-05	0.0000026
92	0.273250E-05	0.0000027
93	0.289484E-05	0.0000029
94	0.306445E-05	0.0000031
95	0.324156E-05	0.0000032
96	0.342637E-05	0.0000034
97	0.361911E-05	0.0000036
98	0.382000E-05	0.0000038
99	0.402926E-05	0.0000040
100	0.424711E-05	0.0000042
101	0.447377E-05	0.0000045
102	0.470948E-05	0.0000047
103	0.495447E-05	0.0000050
104	0.520896E-05	0.0000052
105	0.547319E-05	0.0000055
106	0.574737E-05	0.0000057
107	0.603174E-05	0.0000060
108	0.632655E-05	0.0000063
109	0.663202E-05	0.0000066
110	0.694841E-05	0.0000069
111	0.727592E-05	0.0000073
112	0.761460E-05	0.0000076
113	0.796520E-05	0.0000080
114	0.832703E-05	0.0000083
115	0.870035E-05	0.0000087
116	0.908874E-05	0.0000091
117	0.948799E-05	0.0000095
118	0.990003E-05	0.0000099
119	0.103251E-04	0.0000103
120	0.107634E-04	0.0000108
121	0.112151E-04	0.0000112
122	0.116806E-04	0.0000117
123	0.121600E-04	0.0000122

124	C.126537E-04	0.0000127
125	C.131616E-04	0.0000132
126	C.136842E-04	0.0000137
127	C.142215E-04	0.0000142
128	C.147740E-04	0.0000148
129	C.153410E-04	0.0000153
130	C.159298E-04	0.0000159
131	C.165369E-04	0.0000165
132	C.171627E-04	0.0000172
133	C.178068E-04	0.0000178
134	C.184693E-04	0.0000185
135	C.191501E-04	0.0000192
136	C.198491E-04	0.0000198
137	C.205668E-04	0.0000206
138	C.213031E-04	0.0000213
139	C.220582E-04	0.0000221
140	C.228326E-04	0.0000228
141	C.236264E-04	0.0000236
142	C.244394E-04	0.0000244
143	C.252725E-04	0.0000253
144	C.261256E-04	0.0000261
145	C.269988E-04	0.0000270
146	C.278924E-04	0.0000279
147	C.288070E-04	0.0000288
148	C.297426E-04	0.0000297
149	C.306995E-04	0.0000307
150	C.316779E-04	0.0000317
151	C.326780E-04	0.0000327
152	C.337000E-04	0.0000337
153	C.347443E-04	0.0000347
154	C.358110E-04	0.0000358
155	C.369004E-04	0.0000369
156	C.380126E-04	0.0000380
157	C.391479E-04	0.0000391
158	C.403966E-04	0.0000403
159	C.414888E-04	0.0000415
160	C.426948E-04	0.0000427
161	C.439247E-04	0.0000439
162	C.451789E-04	0.0000452
163	C.464576E-04	0.0000465
164	C.477610E-04	0.0000478
165	C.490890E-04	0.0000491
166	C.504421E-04	0.0000504
167	C.518203E-04	0.0000518
168	C.532240E-04	0.0000532
169	C.546534E-04	0.0000547
170	C.561085E-04	0.0000561
171	C.575896E-04	0.0000576
172	C.590969E-04	0.0000591
173	C.606304E-04	0.0000606
174	C.621903E-04	0.0000622
175	C.637771E-04	0.0000638
176	C.653907E-04	0.0000654
177	C.670313E-04	0.0000670
178	C.686992E-04	0.0000687
179	C.703939E-04	0.0000704
180	C.721165E-04	0.0000721
181	C.738666E-04	0.0000739
182	C.756444E-04	0.0000756
183	C.774501E-04	0.0000775
184	C.792838E-04	0.0000793
185	C.811457E-04	0.0000811
186	C.830359E-04	0.0000830
187	C.849543E-04	0.0000850
188	C.869016E-04	0.0000869
189	C.888772E-04	0.0000889
190	C.908815E-04	0.0000909
191	C.929146E-04	0.0000929
192	C.949766E-04	0.0000950
193	C.970670E-04	0.0000971

194	C.101200E-03	0.0001092
195	C.101200E-03	0.0001013
196	C.103516E-03	0.0001035
197	C.105724E-03	0.0001057
198	C.107901E-03	0.0001080
199	C.110220E-03	0.0001102
200	C.112525E-03	0.0001125
201	C.114851E-03	0.0001149
202	C.117207E-03	0.0001172
203	C.119592E-03	0.0001195
204	C.122002E-03	0.0001220
205	C.124453E-03	0.0001245
206	C.126927E-03	0.0001269
207	C.129432E-03	0.0001294
208	C.131967E-03	0.0001320
209	C.134531E-03	0.0001345
210	C.137125E-03	0.0001371
211	C.139750E-03	0.0001397
212	C.142404E-03	0.0001424
213	C.145088E-03	0.0001451
214	C.147802E-03	0.0001478
215	C.150546E-03	0.0001505
216	C.153321E-03	0.0001533
217	C.156125E-03	0.0001561
218	C.158959E-03	0.0001590
219	C.161823E-03	0.0001618
220	C.164716E-03	0.0001647
221	C.167640E-03	0.0001676
222	C.170593E-03	0.0001706
223	C.173576E-03	0.0001736
224	C.176588E-03	0.0001766
225	C.179631E-03	0.0001796
226	C.182703E-03	0.0001827
227	C.185804E-03	0.0001858
228	C.188935E-03	0.0001889
229	C.192095E-03	0.0001921
230	C.195285E-03	0.0001953
231	C.198503E-03	0.0001985
232	C.201751E-03	0.0002018
233	C.205028E-03	0.0002050
234	C.208335E-03	0.0002083
235	C.211670E-03	0.0002117
236	C.215033E-03	0.0002150
237	C.218426E-03	0.0002184
238	C.221847E-03	0.0002218
239	C.225296E-03	0.0002253
240	C.228774E-03	0.0002288
241	C.232280E-03	0.0002323
242	C.235814E-03	0.0002358
243	C.239376E-03	0.0002394
244	C.242966E-03	0.0002430
245	C.246595E-03	0.0002466
246	C.250283E-03	0.0002503
247	C.254019E-03	0.0002540
248	C.257796E-03	0.0002578
249	C.261640E-03	0.0002616
250	C.265460E-03	0.0002655
251	C.269340E-03	0.0002693
252	C.273251E-03	0.0002733
253	C.277193E-03	0.0002772
254	C.281144E-03	0.0002812
255	C.285144E-03	0.0002852
256	C.289143E-03	0.0002892
257	C.293253E-03	0.0002933
258	C.297386E-03	0.0002973
259	C.301491E-03	0.0003015
260	C.305592E-03	0.0003056
261	C.309702E-03	0.0003098
262	C.313950E-03	0.0003140
263	C.318144E-03	0.0003182

264	C.322434E-03	0.0003224
265	C.325712E-03	0.0003267
266	C.331016E-03	0.0003310
267	C.335348E-03	0.0003353
268	C.339705E-03	0.0003397
269	C.344088E-03	0.0003441
270	C.348497E-03	0.0003485
271	C.352932E-03	0.0003529
272	C.357391E-03	0.0003574
273	C.361876E-03	0.0003619
274	C.366387E-03	0.0003664
275	C.370921E-03	0.0003709
276	C.375482E-03	0.0003755
277	C.380067E-03	0.0003801
278	C.384675E-03	0.0003847
279	C.389307E-03	0.0003893
280	C.393963E-03	0.0003940
281	C.398643E-03	0.0003986
282	C.403345E-03	0.0004033
283	C.408069E-03	0.0004081
284	C.412820E-03	0.0004128
285	C.417590E-03	0.0004176
286	C.422383E-03	0.0004224
287	C.427198E-03	0.0004272
288	C.432034E-03	0.0004320
289	C.436893E-03	0.0004369
290	C.441773E-03	0.0004418
291	C.446673E-03	0.0004467
292	C.451595E-03	0.0004516
293	C.456537E-03	0.0004565
294	C.461499E-03	0.0004615
295	C.466480E-03	0.0004665
296	C.471482E-03	0.0004715
297	C.476503E-03	0.0004765
298	C.481542E-03	0.0004815
299	C.486601E-03	0.0004866
300	C.491679E-03	0.0004917
301	C.496774E-03	0.0004968
302	C.501888E-03	0.0005019
303	C.507019E-03	0.0005070
304	C.512169E-03	0.0005122
305	C.517335E-03	0.0005173
306	C.522517E-03	0.0005225
307	C.527715E-03	0.0005277
308	C.532929E-03	0.0005329
309	C.538164E-03	0.0005382
310	C.543407E-03	0.0005434
311	C.548669E-03	0.0005487
312	C.553946E-03	0.0005539
313	C.559237E-03	0.0005592
314	C.564544E-03	0.0005645
315	C.569864E-03	0.0005699
316	C.575197E-03	0.0005752
317	C.580547E-03	0.0005805
318	C.585908E-03	0.0005859
319	C.591282E-03	0.0005913
320	C.596666E-03	0.0005967
321	C.602065E-03	0.0006021
322	C.607475E-03	0.0006075
323	C.612893E-03	0.0006129
324	C.618332E-03	0.0006183
325	C.623776E-03	0.0006238
326	C.629231E-03	0.0006292
327	C.634696E-03	0.0006347
328	C.640173E-03	0.0006402
329	C.645660E-03	0.0006457
330	C.651156E-03	0.0006512
331	C.656655E-03	0.0006567
332	C.662163E-03	0.0006622
333	C.667672E-03	0.0006677

334	C.673219E-03	0.0006732
335	C.678756E-03	0.0006756
336	C.684301E-03	0.0006843
337	C.689853E-03	0.0006889
338	C.695341E-03	0.0006954
339	C.700975E-03	0.0007010
340	C.706548E-03	0.0007065
341	C.712127E-03	0.0007121
342	C.717708E-03	0.0007177
343	C.723296E-03	0.0007233
344	C.728888E-03	0.0007289
345	C.734486E-03	0.0007345
346	C.740089E-03	0.0007401
347	C.745695E-03	0.0007457
348	C.751303E-03	0.0007513
349	C.756915E-03	0.0007569
350	C.762530E-03	0.0007625
351	C.768151E-03	0.0007682
352	C.773771E-03	0.0007738
353	C.779393E-03	0.0007794
354	C.785018E-03	0.0007850
355	C.790642E-03	0.0007906
356	C.796269E-03	0.0007963
357	C.801898E-03	0.0008019
358	C.807526E-03	0.0008075
359	C.813155E-03	0.0008132
360	C.818783E-03	0.0008188
361	C.824411E-03	0.0008244
362	C.830038E-03	0.0008300
363	C.835662E-03	0.0008357
364	C.841286E-03	0.0008413
365	C.846909E-03	0.0008469
366	C.852530E-03	0.0008525
367	C.858147E-03	0.0008581
368	C.863763E-03	0.0008638
369	C.869375E-03	0.0008694
370	C.874985E-03	0.0008750
371	C.880590E-03	0.0008806
372	C.886190E-03	0.0008862
373	C.891787E-03	0.0008918
374	C.897378E-03	0.0008974
375	C.902967E-03	0.0009030
376	C.908550E-03	0.0009086
377	C.914126E-03	0.0009141
378	C.919698E-03	0.0009197
379	C.925262E-03	0.0009253
380	C.930820E-03	0.0009308
381	C.936371E-03	0.0009364
382	C.941916E-03	0.0009419
383	C.947453E-03	0.0009475
384	C.952982E-03	0.0009530
385	C.958503E-03	0.0009585
386	C.964017E-03	0.0009640
387	C.969521E-03	0.0009695
388	C.975017E-03	0.0009750
389	C.980502E-03	0.0009805
390	C.985973E-03	0.0009860
391	C.991446E-03	0.0009914
392	C.996913E-03	0.0009969
393	C.1.002385E-02	0.0010023
394	C.1.007851E-02	0.0010078
395	C.1.013321E-02	0.0010133
396	C.1.018782E-02	0.0010188
397	C.1.024241E-02	0.0010243
398	C.1.029691E-02	0.0010298
399	C.1.035141E-02	0.0010353
400	C.1.040591E-02	0.0010408
401	C.1.046041E-02	0.0010463
402	C.1.051491E-02	0.0010518
403	C.1.056941E-02	0.0010573
404	C.1.062391E-02	0.0010628
405	C.1.067841E-02	0.0010683
406	C.1.073291E-02	0.0010738
407	C.1.078741E-02	0.0010793
408	C.1.084191E-02	0.0010848
409	C.1.089641E-02	0.0010903
410	C.1.095091E-02	0.0010958
411	C.1.100541E-02	0.0011013
412	C.1.105991E-02	0.0011068
413	C.1.111441E-02	0.0011123
414	C.1.116891E-02	0.0011178
415	C.1.122341E-02	0.0011233
416	C.1.127791E-02	0.0011288
417	C.1.133241E-02	0.0011343
418	C.1.138691E-02	0.0011398
419	C.1.144141E-02	0.0011453
420	C.1.149591E-02	0.0011508
421	C.1.155041E-02	0.0011563
422	C.1.160491E-02	0.0011618
423	C.1.165941E-02	0.0011673
424	C.1.171391E-02	0.0011728
425	C.1.176841E-02	0.0011783
426	C.1.182291E-02	0.0011838
427	C.1.187741E-02	0.0011893
428	C.1.193191E-02	0.0011948
429	C.1.198641E-02	0.0012003
430	C.1.204091E-02	0.0012058
431	C.1.209541E-02	0.0012113
432	C.1.214991E-02	0.0012168
433	C.1.220441E-02	0.0012223
434	C.1.225891E-02	0.0012278
435	C.1.231341E-02	0.0012333
436	C.1.236791E-02	0.0012388
437	C.1.242241E-02	0.0012443
438	C.1.247691E-02	0.0012498
439	C.1.253141E-02	0.0012553
440	C.1.258591E-02	0.0012608
441	C.1.264041E-02	0.0012663
442	C.1.269491E-02	0.0012718
443	C.1.274941E-02	0.0012773
444	C.1.280391E-02	0.0012828
445	C.1.285841E-02	0.0012883
446	C.1.291291E-02	0.0012938
447	C.1.296741E-02	0.0012993
448	C.1.302191E-02	0.0013048
449	C.1.307641E-02	0.0013103
450	C.1.313091E-02	0.0013158
451	C.1.318541E-02	0.0013213
452	C.1.323991E-02	0.0013268
453	C.1.329441E-02	0.0013323
454	C.1.334891E-02	0.0013378
455	C.1.340341E-02	0.0013433
456	C.1.345791E-02	0.0013488
457	C.1.351241E-02	0.0013543
458	C.1.356691E-02	0.0013598
459	C.1.362141E-02	0.0013653
460	C.1.367591E-02	0.0013708
461	C.1.373041E-02	0.0013763
462	C.1.378491E-02	0.0013818
463	C.1.383941E-02	0.0013873
464	C.1.389391E-02	0.0013928
465	C.1.394841E-02	0.0013983
466	C.1.400291E-02	0.0014038
467	C.1.405741E-02	0.0014093
468	C.1.411191E-02	0.0014148
469	C.1.416641E-02	0.0014203
470	C.1.422091E-02	0.0014258
471	C.1.427541E-02	0.0014313
472	C.1.432991E-02	0.0014368
473	C.1.438441E-02	0.0014423
474	C.1.443891E-02	0.0014478
475	C.1.449341E-02	0.0014533
476	C.1.454791E-02	0.0014588
477	C.1.460241E-02	0.0014643
478	C.1.465691E-02	0.0014698
479	C.1.471141E-02	0.0014753
480	C.1.476591E-02	0.0014808
481	C.1.482041E-02	0.0014863
482	C.1.487491E-02	0.0014918
483	C.1.492941E-02	0.0014973
484	C.1.498391E-02	0.0015028
485	C.1.503841E-02	0.0015083
486	C.1.509291E-02	0.0015138
487	C.1.514741E-02	0.0015193
488	C.1.520191E-02	0.0015248
489	C.1.525641E-02	0.0015303
490	C.1.531091E-02	0.0015358
491	C.1.536541E-02	0.0015413
492	C.1.541991E-02	0.0015468
493	C.1.547441E-02	0.0015523
494	C.1.552891E-02	0.0015578
495	C.1.558341E-02	0.0015633
496	C.1.563791E-02	0.0015688
497	C.1.569241E-02	0.0015743
498	C.1.574691E-02	0.0015798
499	C.1.580141E-02	0.0015853
500	C.1.585591E-02	0.0015908

404	C.105140E-02	0.0010615
405	C.105670E-02	0.0010668
406	C.107208E-02	0.0010721
407	C.107734E-02	0.0010773
408	C.108240E-02	0.0010826
409	C.103784E-02	0.0010878
410	C.109307E-02	0.0010931
411	C.109828E-02	0.0010983
412	C.110347E-02	0.0011035
413	C.110865E-02	0.0011087
414	C.111381E-02	0.0011138
415	C.111896E-02	0.0011190
416	C.112408E-02	0.0011241
417	C.112920E-02	0.0011292
418	C.113430E-02	0.0011343
419	C.113938E-02	0.0011394
420	C.114443E-02	0.0011444
421	C.114947E-02	0.0011495
422	C.115450E-02	0.0011545
423	C.115951E-02	0.0011595
424	C.116450E-02	0.0011645
425	C.116946E-02	0.0011695
426	C.117441E-02	0.0011744
427	C.117934E-02	0.0011793
428	C.118425E-02	0.0011843
429	C.118914E-02	0.0011891
430	C.119401E-02	0.0011940
431	C.119886E-02	0.0011989
432	C.120369E-02	0.0012037
433	C.120850E-02	0.0012085
434	C.121329E-02	0.0012133
435	C.121805E-02	0.0012181
436	C.122280E-02	0.0012228
437	C.122753E-02	0.0012275
438	C.123223E-02	0.0012322
439	C.123691E-02	0.0012369
440	C.124157E-02	0.0012416
441	C.124621E-02	0.0012462
442	C.125083E-02	0.0012508
443	C.125542E-02	0.0012554
444	C.125999E-02	0.0012600
445	C.126454E-02	0.0012645
446	C.126906E-02	0.0012691
447	C.127355E-02	0.0012736
448	C.127803E-02	0.0012780
449	C.128248E-02	0.0012825
450	C.128691E-02	0.0012869
451	C.129132E-02	0.0012913
452	C.129570E-02	0.0012957
453	C.130005E-02	0.0013001
454	C.130438E-02	0.0013044
455	C.130869E-02	0.0013087
456	C.131297E-02	0.0013130
457	C.131723E-02	0.0013172
458	C.132146E-02	0.0013215
459	C.132567E-02	0.0013257
460	C.132985E-02	0.0013299
461	C.133400E-02	0.0013340
462	C.133813E-02	0.0013381
463	C.134224E-02	0.0013422
464	C.134631E-02	0.0013463
465	C.135036E-02	0.0013504
466	C.135439E-02	0.0013544
467	C.135839E-02	0.0013584
468	C.136235E-02	0.0013624
469	C.136631E-02	0.0013663
470	C.137022E-02	0.0013702
471	C.137412E-02	0.0013741
472	C.137792E-02	0.0013780
473	C.138182E-02	0.0013819

474	C.138552E-02	0.0013855
475	C.138940E-02	0.0013894
476	C.139316E-02	0.0013932
477	C.139653E-02	0.0013969
478	C.140058E-02	0.0014006
479	C.140425E-02	0.0014043
480	C.140789E-02	0.0014079
481	C.141150E-02	0.0014115
482	C.141500E-02	0.0014151
483	C.141865E-02	0.0014186
484	C.142218E-02	0.0014222
485	C.142568E-02	0.0014257
486	C.142915E-02	0.0014292
487	C.143259E-02	0.0014326
488	C.143600E-02	0.0014360
489	C.143939E-02	0.0014394
490	C.144275E-02	0.0014427
491	C.144607E-02	0.0014461
492	C.144937E-02	0.0014494
493	C.145264E-02	0.0014526
494	C.145587E-02	0.0014559
495	C.145903E-02	0.0014591
496	C.146226E-02	0.0014623
497	C.146541E-02	0.0014654
498	C.146852E-02	0.0014685
499	C.147161E-02	0.0014716
500	C.147467E-02	0.0014747
501	C.147770E-02	0.0014777
502	C.148070E-02	0.0014807
503	C.148367E-02	0.0014837
504	C.148661E-02	0.0014866
505	C.148952E-02	0.0014895
506	C.149239E-02	0.0014924
507	C.149523E-02	0.0014952
508	C.149805E-02	0.0014980
509	C.150084E-02	0.0015008
510	C.150359E-02	0.0015036
511	C.150631E-02	0.0015063
512	C.150901E-02	0.0015090
513	C.151166E-02	0.0015117
514	C.151430E-02	0.0015143
515	C.151690E-02	0.0015169
516	C.151947E-02	0.0015195
517	C.152201E-02	0.0015220
518	C.152452E-02	0.0015245
519	C.152700E-02	0.0015270
520	C.152944E-02	0.0015294
521	C.153186E-02	0.0015319
522	C.153424E-02	0.0015342
523	C.153659E-02	0.0015366
524	C.153891E-02	0.0015389
525	C.154120E-02	0.0015412
526	C.154346E-02	0.0015435
527	C.154569E-02	0.0015457
528	C.154783E-02	0.0015479
529	C.155005E-02	0.0015500
530	C.155218E-02	0.0015522
531	C.155423E-02	0.0015543
532	C.155636E-02	0.0015564
533	C.155840E-02	0.0015584
534	C.156047E-02	0.0015604
535	C.156238E-02	0.0015624
536	C.156433E-02	0.0015643
537	C.156624E-02	0.0015662
538	C.156812E-02	0.0015681
539	C.156997E-02	0.0015700
540	C.157179E-02	0.0015719
541	C.157359E-02	0.0015736
542	C.157535E-02	0.0015753
543	C.157701E-02	0.0015771

544	C.157371E-02	0.0015738
545	C.158044E-02	0.0015804
546	C.158207E-02	0.0015821
547	C.158367E-02	0.0015837
548	C.158525E-02	0.0015852
549	C.158679E-02	0.0015868
550	C.158830E-02	0.0015883
551	C.158977E-02	0.0015898
552	C.159122E-02	0.0015912
553	C.159264E-02	0.0015926
554	C.159402E-02	0.0015940
555	C.159538E-02	0.0015954
556	C.159670E-02	0.0015967
557	C.159800E-02	0.0015980
558	C.159927E-02	0.0015993
559	C.160050E-02	0.0016005
560	C.160170E-02	0.0016017
561	C.160287E-02	0.0016029
562	C.160401E-02	0.0016040
563	C.160512E-02	0.0016051
564	C.160620E-02	0.0016062
565	C.160725E-02	0.0016073
566	C.160827E-02	0.0016083
567	C.160926E-02	0.0016093
568	C.161021E-02	0.0016102
569	C.161114E-02	0.0016111
570	C.161204E-02	0.0016120
571	C.161291E-02	0.0016129
572	C.161374E-02	0.0016137
573	C.161455E-02	0.0016146
574	C.161533E-02	0.0016153
575	C.161607E-02	0.0016161
576	C.161678E-02	0.0016168
577	C.161748E-02	0.0016175
578	C.161814E-02	0.0016181
579	C.161877E-02	0.0016188
580	C.161937E-02	0.0016194
581	C.161993E-02	0.0016199
582	C.162047E-02	0.0016205
583	C.162099E-02	0.0016210
584	C.162147E-02	0.0016215
585	C.162192E-02	0.0016219
586	C.162235E-02	0.0016223
587	C.162274E-02	0.0016227
588	C.162311E-02	0.0016231
589	C.162345E-02	0.0016234
590	C.162375E-02	0.0016238
591	C.162404E-02	0.0016240
592	C.162428E-02	0.0016243
593	C.162450E-02	0.0016245
594	C.162470E-02	0.0016247
595	C.162486E-02	0.0016249
596	C.162500E-02	0.0016250
597	C.162510E-02	0.0016251
598	C.162518E-02	0.0016252
599	C.162524E-02	0.0016252
600	C.162526E-02	0.0016253
601	C.162526E-02	0.0016253
602	C.162523E-02	0.0016252
603	C.162517E-02	0.0016252
604	C.162503E-02	0.0016251
605	C.162497E-02	0.0016250
606	C.162483E-02	0.0016248
607	C.162466E-02	0.0016247
608	C.162446E-02	0.0016245
609	C.162424E-02	0.0016242
610	C.162399E-02	0.0016240
611	C.162371E-02	0.0016237
612	C.162340E-02	0.0016234
613	C.162307E-02	0.0016231

614	C.162272E-02	0.0016227
615	C.162234E-02	0.0016223
616	C.162192E-02	0.0016219
617	C.162143E-02	0.0016215
618	C.162102E-02	0.0016210
619	C.162052E-02	0.0016205
620	C.162002E-02	0.0016200
621	C.161948E-02	0.0016195
622	C.161891E-02	0.0016189
623	C.161832E-02	0.0016183
624	C.161770E-02	0.0016177
625	C.161706E-02	0.0016171
626	C.161632E-02	0.0016164
627	C.161570E-02	0.0016157
628	C.161498E-02	0.0016150
629	C.161424E-02	0.0016142
630	C.161347E-02	0.0016135
631	C.161268E-02	0.0016127
632	C.161186E-02	0.0016119
633	C.161101E-02	0.0016110
634	C.161015E-02	0.0016101
635	C.160925E-02	0.0016093
636	C.160834E-02	0.0016083
637	C.160740E-02	0.0016074
638	C.160644E-02	0.0016064
639	C.160545E-02	0.0016054
640	C.160444E-02	0.0016044
641	C.160341E-02	0.0016034
642	C.160235E-02	0.0016024
643	C.160127E-02	0.0016013
644	C.160016E-02	0.0016002
645	C.159904E-02	0.0015990
646	C.159789E-02	0.0015979
647	C.159672E-02	0.0015967
648	C.159552E-02	0.0015955
649	C.159430E-02	0.0015943
650	C.159306E-02	0.0015931
651	C.159179E-02	0.0015918
652	C.159051E-02	0.0015905
653	C.158920E-02	0.0015892
654	C.158787E-02	0.0015879
655	C.158652E-02	0.0015865
656	C.158514E-02	0.0015851
657	C.158375E-02	0.0015837
658	C.158233E-02	0.0015823
659	C.158090E-02	0.0015809
660	C.157944E-02	0.0015794
661	C.157796E-02	0.0015780
662	C.157646E-02	0.0015765
663	C.157493E-02	0.0015749
664	C.157339E-02	0.0015734
665	C.157182E-02	0.0015718
666	C.157024E-02	0.0015702
667	C.156864E-02	0.0015686
668	C.156701E-02	0.0015670
669	C.156537E-02	0.0015654
670	C.156370E-02	0.0015637
671	C.156202E-02	0.0015620
672	C.156032E-02	0.0015603
673	C.155860E-02	0.0015586
674	C.155688E-02	0.0015568
675	C.155514E-02	0.0015551
676	C.155330E-02	0.0015533
677	C.155150E-02	0.0015515
678	C.154968E-02	0.0015497
679	C.154785E-02	0.0015478
680	C.154597E-02	0.0015460
681	C.154411E-02	0.0015441
682	C.154222E-02	0.0015422
683	C.154031E-02	0.0015403

684	C.153838E-02	0.0015384
685	C.153643E-02	0.0015364
686	C.153446E-02	0.0015345
687	C.153243E-02	0.0015325
688	C.153048E-02	0.0015305
689	C.152846E-02	0.0015285
690	C.152643E-02	0.0015264
691	C.152437E-02	0.0015244
692	C.152230E-02	0.0015223
693	C.152022E-02	0.0015202
694	C.151811E-02	0.0015181
695	C.151599E-02	0.0015160
696	C.151385E-02	0.0015139
697	C.151170E-02	0.0015117
698	C.150953E-02	0.0015095
699	C.150735E-02	0.0015073
700	C.150515E-02	0.0015051
701	C.150293E-02	0.0015029
702	C.150070E-02	0.0015007
703	C.149845E-02	0.0014984
704	C.149618E-02	0.0014962
705	C.149390E-02	0.0014939
706	C.149161E-02	0.0014916
707	C.148930E-02	0.0014893
708	C.148697E-02	0.0014870
709	C.148463E-02	0.0014846
710	C.148228E-02	0.0014823
711	C.147991E-02	0.0014799
712	C.147752E-02	0.0014775
713	C.147512E-02	0.0014751
714	C.147271E-02	0.0014727
715	C.147029E-02	0.0014703
716	C.146785E-02	0.0014679
717	C.146540E-02	0.0014654
718	C.146293E-02	0.0014629
719	C.146045E-02	0.0014604
720	C.145795E-02	0.0014580
721	C.145544E-02	0.0014554
722	C.145292E-02	0.0014529
723	C.145039E-02	0.0014504
724	C.144785E-02	0.0014478
725	C.144528E-02	0.0014453
726	C.144271E-02	0.0014427
727	C.144013E-02	0.0014401
728	C.143754E-02	0.0014375
729	C.143493E-02	0.0014349
730	C.143230E-02	0.0014323
731	C.142967E-02	0.0014297
732	C.142702E-02	0.0014270
733	C.142437E-02	0.0014244
734	C.142171E-02	0.0014217
735	C.141903E-02	0.0014190
736	C.141633E-02	0.0014163
737	C.141363E-02	0.0014136
738	C.141092E-02	0.0014109
739	C.140820E-02	0.0014082
740	C.140546E-02	0.0014055
741	C.140272E-02	0.0014027
742	C.139996E-02	0.0014000
743	C.139719E-02	0.0013972
744	C.139441E-02	0.0013944
745	C.139163E-02	0.0013916
746	C.138883E-02	0.0013888
747	C.138602E-02	0.0013860
748	C.138321E-02	0.0013832
749	C.138038E-02	0.0013804
750	C.137755E-02	0.0013775
751	C.137470E-02	0.0013747
752	C.137185E-02	0.0013718
753	C.136898E-02	0.0013690

754	C.135611E-02	0.0013661
755	C.135632E-02	0.0013632
756	C.135634E-02	0.0013633
757	C.135744E-02	0.0013574
758	C.135453E-02	0.0013545
759	C.135161E-02	0.0013516
760	C.134869E-02	0.0013487
761	C.134575E-02	0.0013458
762	C.134261E-02	0.0013428
763	C.133986E-02	0.0013399
764	C.133690E-02	0.0013369
765	C.133394E-02	0.0013339
766	C.133096E-02	0.0013310
767	C.132798E-02	0.0013280
768	C.132500E-02	0.0013250
769	C.132202E-02	0.0013220
770	C.131904E-02	0.0013190
771	C.131599E-02	0.0013160
772	C.131297E-02	0.0013130
773	C.130995E-02	0.0013099
774	C.130692E-02	0.0013069
775	C.130388E-02	0.0013039
776	C.130084E-02	0.0013008
777	C.129779E-02	0.0012978
778	C.129473E-02	0.0012947
779	C.129167E-02	0.0012917
780	C.128860E-02	0.0012886
781	C.128552E-02	0.0012855
782	C.128244E-02	0.0012824
783	C.127936E-02	0.0012794
784	C.127627E-02	0.0012763
785	C.127317E-02	0.0012732
786	C.127007E-02	0.0012701
787	C.126696E-02	0.0012670
788	C.126384E-02	0.0012638
789	C.126073E-02	0.0012607
790	C.125760E-02	0.0012576
791	C.125448E-02	0.0012545
792	C.125135E-02	0.0012513
793	C.124821E-02	0.0012482
794	C.124507E-02	0.0012451
795	C.124191E-02	0.0012419
796	C.123876E-02	0.0012388
797	C.123561E-02	0.0012356
798	C.123245E-02	0.0012324
799	C.122929E-02	0.0012293
800	C.122612E-02	0.0012261
801	C.122294E-02	0.0012229
802	C.121977E-02	0.0012198
803	C.121659E-02	0.0012166
804	C.121341E-02	0.0012134
805	C.121022E-02	0.0012102
806	C.120703E-02	0.0012070
807	C.120384E-02	0.0012038
808	C.120064E-02	0.0012006
809	C.119744E-02	0.0011974
810	C.119424E-02	0.0011942
811	C.119104E-02	0.0011910
812	C.118783E-02	0.0011878
813	C.118461E-02	0.0011846
814	C.118140E-02	0.0011814
815	C.117817E-02	0.0011782
816	C.117497E-02	0.0011750
817	C.117175E-02	0.0011717
818	C.116853E-02	0.0011685
819	C.116530E-02	0.0011653
820	C.116207E-02	0.0011621
821	C.115885E-02	0.0011588
822	C.115561E-02	0.0011556
823	C.115239E-02	0.0011524

824	C.114915E-02	0.0011491
825	C.114591E-02	0.0011459
826	C.114267E-02	0.0011427
827	C.113943E-02	0.0011394
828	C.113619E-02	0.0011362
829	C.113296E-02	0.0011330
830	C.112972E-02	0.0011297
831	C.112647E-02	0.0011265
832	C.112323E-02	0.0011232
833	C.111998E-02	0.0011200
834	C.111673E-02	0.0011167
835	C.111349E-02	0.0011135
836	C.111024E-02	0.0011102
837	C.110699E-02	0.0011070
838	C.110374E-02	0.0011037
839	C.110049E-02	0.0011005
840	C.109724E-02	0.0010972
841	C.109399E-02	0.0010940
842	C.109074E-02	0.0010907
843	C.108749E-02	0.0010875
844	C.108424E-02	0.0010842
845	C.108099E-02	0.0010810
846	C.107775E-02	0.0010777
847	C.107450E-02	0.0010745
848	C.107125E-02	0.0010712
849	C.106800E-02	0.0010680
850	C.106475E-02	0.0010648
851	C.106150E-02	0.0010615
852	C.105826E-02	0.0010583
853	C.105501E-02	0.0010550
854	C.105177E-02	0.0010518
855	C.104852E-02	0.0010485
856	C.104528E-02	0.0010453
857	C.104203E-02	0.0010420
858	C.103879E-02	0.0010386
859	C.103555E-02	0.0010356
860	C.103231E-02	0.0010323
861	C.102907E-02	0.0010291
862	C.102583E-02	0.0010258
863	C.102260E-02	0.0010226
864	C.101936E-02	0.0010194
865	C.101614E-02	0.0010161
866	C.101290E-02	0.0010129
867	C.100968E-02	0.0010097
868	C.100645E-02	0.0010064
869	C.100322E-02	0.0010032
870	C.100000E-02	0.0010000
871	C.996778E-03	0.0009968
872	C.993560E-03	0.0009936
873	C.990343E-03	0.0009903
874	C.987129E-03	0.0009871
875	C.983915E-03	0.0009839
876	C.980705E-03	0.0009807
877	C.977497E-03	0.0009775
878	C.974291E-03	0.0009743
879	C.971089E-03	0.0009711
880	C.967889E-03	0.0009679
881	C.964691E-03	0.0009647
882	C.961496E-03	0.0009615
883	C.958304E-03	0.0009583
884	C.955114E-03	0.0009551
885	C.951927E-03	0.0009519
886	C.948743E-03	0.0009487
887	C.945562E-03	0.0009456
888	C.942382E-03	0.0009424
889	C.939209E-03	0.0009392
890	C.936035E-03	0.0009360
891	C.932864E-03	0.0009329
892	C.929699E-03	0.0009297
893	C.926537E-03	0.0009265

894	C.923377E-03	0.0009234
895	C.923378E-03	0.0009202
896	C.917069E-03	0.0009171
897	C.913921E-03	0.0009139
898	C.910775E-03	0.0009106
899	C.907645E-03	0.0009076
900	C.904497E-03	0.0009045
901	C.901364E-03	0.0009014
902	C.898234E-03	0.0008982
903	C.895107E-03	0.0008951
904	C.891986E-03	0.0008920
905	C.888868E-03	0.0008889
906	C.885754E-03	0.0008858
907	C.882643E-03	0.0008826
908	C.879537E-03	0.0008795
909	C.876434E-03	0.0008764
910	C.873336E-03	0.0008733
911	C.870243E-03	0.0008702
912	C.867154E-03	0.0008672
913	C.864068E-03	0.0008641
914	C.860987E-03	0.0008610
915	C.857910E-03	0.0008579
916	C.854838E-03	0.0008548
917	C.851769E-03	0.0008518
918	C.848706E-03	0.0008487
919	C.845647E-03	0.0008456
920	C.842593E-03	0.0008426
921	C.839542E-03	0.0008395
922	C.836497E-03	0.0008365
923	C.833457E-03	0.0008335
924	C.830422E-03	0.0008304
925	C.827391E-03	0.0008274
926	C.824365E-03	0.0008244
927	C.821345E-03	0.0008213
928	C.818329E-03	0.0008183
929	C.815318E-03	0.0008153
930	C.812312E-03	0.0008123
931	C.809311E-03	0.0008093
932	C.806315E-03	0.0008063
933	C.803324E-03	0.0008033
934	C.800338E-03	0.0008003
935	C.797359E-03	0.0007974
936	C.794384E-03	0.0007944
937	C.791415E-03	0.0007914
938	C.788452E-03	0.0007885
939	C.785492E-03	0.0007855
940	C.782538E-03	0.0007825
941	C.779589E-03	0.0007796
942	C.776617E-03	0.0007766
943	C.773656E-03	0.0007737
944	C.770715E-03	0.0007707
945	C.767786E-03	0.0007678
946	C.764855E-03	0.0007649
947	C.761950E-03	0.0007620
948	C.759041E-03	0.0007590
949	C.756138E-03	0.0007561
950	C.753232E-03	0.0007532
951	C.750347E-03	0.0007503
952	C.747459E-03	0.0007475
953	C.744578E-03	0.0007446
954	C.741703E-03	0.0007417
955	C.738834E-03	0.0007388
956	C.735971E-03	0.0007360
957	C.733113E-03	0.0007331
958	C.730261E-03	0.0007303
959	C.727416E-03	0.0007274
960	C.724575E-03	0.0007246
961	C.721742E-03	0.0007217
962	C.718914E-03	0.0007189
963	C.716093E-03	0.0007161

2 UMSETZUNGEN

m	$p_2(m 30000)$	$p_2(m 30000)$
0	0.997335E-00	0.9973351
1	0.266311E-02	0.0026631
2	0.177778E-05	0.0000018

4 UMSETZUNGEN

0	0.994677E-00	0.9946774
1	0.531202E-02	0.0053120
2	0.106382E-04	0.0000106
3	0.946882E-08	0.0000000

8 UMSETZUNGEN

0	0.989383E-00	0.9893830
1	0.105675E-01	0.0105675
2	0.493808E-04	0.0000494
3	0.131858E-06	0.0000001
4	0.220057E-09	0.0000000

16 UMSETZUNGEN

0	0.978879E-00	0.9788788
1	0.209106E-01	0.0209106
2	0.209385E-03	0.0002094
3	0.130458E-05	0.0000013
4	0.566073E-08	0.0000000
5	0.181385E-10	0.0000000

32 UMSETZUNGEN

0	0.958204E-00	0.9582037
1	0.409380E-01	0.0409380
2	0.847180E-03	0.0008472
3	0.113108E-04	0.0000113
4	0.109484E-06	0.0000001
5	0.818570E-09	0.0000000

64 UMSETZUNGEN

0	0.918154E-00	0.9181542
1	0.784539E-01	0.0784539
2	0.329946E-02	0.0032995
3	0.910398E-04	0.0000910
4	0.185361E-05	0.0000019
5	0.296974E-07	0.0000000
6	0.389885E-09	0.0000000

128 UMSETZUNGEN

0	0.843007E-00	0.8430072
1	0.140661E-01	0.0140658
2	0.221391E-03	0.0022139
3	0.684881E-05	0.0000684
4	0.257511E-07	0.0000028
5	0.946146E-09	0.0000009
6	0.258958E-11	0.0000000
7	6.02572E-13	0.0000000
8	1.12168E-14	0.0000000

256 UMSETZUNGEN

0	0.71066E-00	0.7106611
1	0.242890	0.2428980
2	0.41347 - 1	0.413478
3	0.67393 - 2	0.673939
4	0.394695 - 3	0.394695
5	0.265589E-04	0.265589E-04
6	0.148337E-05	0.148337E-05
7	0.707309E-07	0.707309E-07
8	0.293925E-08	0.293925E-08
9	0.10813E-09	0.10813E-09

512 UMSETZUNGEN

0	0.505039E-00	0.5050392
1	0.34523E-01	0.3452389
2	0.117768E-02	0.1177682
3	0.26729E-03	0.2672928
4	0.454120E-04	0.4541202
5	0.616004E-05	0.6160041
6	0.94956E-06	0.9495616
7	0.70701E-07	0.7070169
8	0.565259E-08	0.5652596
9	0.422624E-09	0.4226240
10	0.283818E-10	0.2838180
11	0.172930E-09	0.1729300

1024 UMSETZUNGEN

0	0.255065E-00	0.2550646
1	0.348724E-01	0.3487237
2	0.238147E-02	0.2381471
3	0.108316E-03	0.1083162
4	0.369128E-04	0.3691282
5	0.100537E-05	0.1005373
6	0.227964E-06	0.2279646
7	0.44262E-07	0.4426263
8	0.751247E-08	0.7512474
9	0.113228E-09	0.1132281
10	0.185439E-10	0.1854395
11	0.188842E-11	0.1888420
12	0.212836E-12	0.2128360
13	0.21208E-13	0.2120800
14	0.213276E-14	0.2132760
15	0.191730E-15	0.1917300

2048 UMSETZUNGEN

0	0.650579E-01	0.6505799
1	0.177900E-02	0.1779000
2	0.24309E-03	0.2430984
3	0.121352E-04	0.1213524
4	0.151090E-05	0.1510900
5	0.404 - 1	0.404641
6	37-886 -	0.37-886
7	146007	146007
8	97337	97337
9	15051	15051
10	04197	04197
11	113	113
12	0230	0230
13	0648	0648
14	0109	0109
15	2	2
16	0	0

0	0.000000	0
9	0.000000	0
20	0.000000	0

0.000000	0
0.000000	0
0.000000	0

4096 UMSETZUNGEN

0	0.423253E-02	0.0042325
1	0.231491E-01	0.0231491
2	0.632814E-01	0.0632814
3	0.115298E-00	0.1152977
4	0.575151E-00	0.1575146
5	0.721094E-00	0.1721094
6	0.566751E-00	0.1566753
7	0.122220E-00	0.1222205
8	0.834043E-01	0.0834043
9	0.505795E-01	0.0505795
10	0.275992E-01	0.0275992
11	0.136874E-01	0.0136874
12	0.622081E-02	0.0062208
13	0.260922E-02	0.0026092
14	0.101597E-02	0.0010160
15	0.369131E-03	0.0003691
16	0.125702E-03	0.0001257
17	0.402786E-04	0.0000403
18	0.121863E-04	0.0000122
19	0.349209E-05	0.0000035
20	0.950415E-06	0.0000010
21	0.246290E-06	0.0000002
22	0.609073E-07	0.0000001
23	0.144039E-07	0.0000000
24	0.326364E-08	0.0000000
25	0.709721E-09	0.0000000
26	0.148366E-09	0.0000000
27	0.298595E-10	0.0000000

8192 UMSETZUNGEN

0	0.179143E-04	0.0000179
1	0.195984E-03	0.0001960
2	0.107163E-02	0.0010716
3	0.390595E-02	0.0039059
4	0.106762E-01	0.0106762
5	0.233421E-01	0.0233422
6	0.425238E-01	0.0425238
7	0.663934E-01	0.0663934
8	0.906923E-01	0.0906923
9	0.110106E-00	0.1101063
10	0.120294E-00	0.1202936
11	0.119461E-00	0.1194614
12	0.108735E-00	0.1087353
13	0.913479E-01	0.0913479
14	0.712505E-01	0.0712505
15	0.518637E-01	0.0518637
16	0.353880E-01	0.0353880
17	0.227230E-01	0.0227230
18	0.137784E-01	0.0137784
19	0.791403E-02	0.0079140
20	0.431781E-02	0.0043178
21	0.224334E-02	0.0022433
22	0.111241E-02	0.0011124
23	0.527565E-03	0.0005276
24	0.239746E-03	0.0002397
25	0.104579E-03	0.0001046
26	0.438184E-04	0.0000439
27	0.177099E-04	0.0000177
28	0.689407E-05	0.0000069
29	0.251152E-05	0.0000026
30	0.941461E-06	0.0000009
1	0.330943E-06	0.0000003

2	.112685	1
3	.11014 - 7	0
34	.119169 -	0
5	.573912 - 8	
6	.112206 -	
7	.333 25 - 9	
8	.946169 - 10	
9	26411 - 11	

15000 UMSETZUNGEN

0	0.203400E-38	0.0000000
1	.4 7535 - 17	
2	.8052 - 6	
3	.7236 - 15	
4	.136335 - 4	0.0000136
5	.542223 - 4	
6	.181156 - 3	0.0001822
7	.520934 - 3	0.0005209
8	.334 - 2	0.0013035
9	.338 - 1	0.0028989
10	.2 - 0	0.0058021
11	.342 - 1	0.0105562
12	.176043 - 11	0.0176043
13	.270980 -	0.0270980
14	.387294 -	0.0387294
15	.516601 -	0.0516601
16	0.645966E -	0
17	.34182 - 1	0.0760152
18	.47080 - 1	
19	.34182 - 1	0.089370
20	.47080 - 1	
1	.47080 - 1	0.047080
2		
3		
		0.0557800
		0.044612
	0.343055 -	0.343055
	0.254013 -	0.0254013
		0.0181353
	0.125004 -	
11	.832888 - 1	0.0083286
	0.536968 - 0	0.0053697
	0.353591 - 1	0.0035356
7	0.203086 -	0.0020309
4	.119169 -	0.0011936
5	.68140 - 1	0.0006814
6	.378181 -	0.0003782
7	.204204 -	0.0002047
8	.11014 - 7	0.0001074
9	0.549870E - 4	0.0000550
10	.7458 - 4	0.0000725
11	.3376 - 3	0.0000134
12	0.636080E - 5	0.0000006
13	.295419 -	0.0000030
14	.134075 -	0.0000013
15	.573912 - 8	0.0000006
16	.2582 - 1	0.0000003
17	.0758 -	0.0000001
18	.45624 -	
19	.185871 -	
20	.7458 - 4	
1	.290420 -	
2	.111 - 3	
3	.7236 - 15	
4	.136335 - 4	

Lebenslauf

Ich, Werner Hopfenmüller wurde am 8.10.1944 in Hof a. d. Saale geboren.

Im Juni 1964 bestand ich am Naturwissenschaftlichen Gymnasium in Hof meine Reifeprüfung und begann im Wintersemester desselben Jahres ein Studium in Mathematik und Physik an der Freien Universität Berlin. Dort bestand ich im Juni 1971 die Diplomhauptprüfung in Mathematik mit den Nebenfächern Statistik und Versicherungsmathematik. Seit dem 1.5.1972 bin ich Wissenschaftlicher Assistent am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Freien Universität Berlin.



